

Kinderklinik und Poliklinik Kaiserin Auguste Victoria Haus
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Helge

**M-MODE-ECHOKARDIOGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN DER KARDIOMYOPATHIE BEI
KINDERN MIT PROGRESSIVER
MUSKELDYSTROPHIE VOM TYP DUCHENNE**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marianne Woelki
aus

Berlin

1903



Kinderklinik und -Poliklinik Kaiserin Auguste Victoria Haus
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Helge

M-MODE-ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER KARDIOMYOPATHIE BEI KINDERN MIT
PROGRESSIVER MUSKELDYSTROPHIE VOM TYP DUCHENNE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marianne Woelki
aus
Berlin

Referent: Priv.-Doz. Dr. Lothar Lange

Korreferent: Prof. Dr. Hasso Schäfer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.12.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	6
1.1 Kardiomyopathie bei Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne	6
1.2 Histopathologie des Herzens verstorbener Kinder mit Muskeldystrophie Duchenne	7
1.3 EKG als diagnostisches Hilfsmittel	9
1.4 Echokardiographie zur Früherfassung kardialer Dysfunktion bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne	10
2 METHODIK	13
2.1 Patientengut	13
2.2 Vergleichsgruppen	14
2.3 Gruppeneinteilung der untersuchten Patienten	14
2.4 Echokardiographische Untersuchung	16
2.4.1 Instrumente	16
2.4.2 Untersuchungsanordnung	16
2.4.3 Die M-Mode-Registrierung	17
2.4.4 Rechnergestützte Auswertung der M-Mode-Registrierung	21
2.4.5 Die Messungen im Einzelnen	22
2.4.6 Manuelle Auswertung der M-Mode-Registrierung	29
2.5 Statistik	31

3	RESULTATE	32
3.1	Gruppenzugehörigkeit	32
3.2	Klinische Befunde der untersuchten Patienten	34
3.3	Elektrokardiogramm (EKG)	37
3.4	Echokardiographische Befunde	39
3.4.1	Aorta	39
3.4.2	Linkes Atrium	39
3.4.3	Septum	41
3.4.4	Rechtsventrikulärer Durchmesser	42
3.4.5	Linksventrikuläre Funktionsparameter	44
3.4.5.1	Ventrikeldurchmesser	44
3.4.5.2	Shortening fraction oder prozentuale Durchmesserverkürzung (SF)	46
3.4.5.3	Systolendauer, Diastolendauer und präsys- tolisches Intervall	48
3.4.5.4	Linksventrikuläre Hinterwanddicke und ihre Ände- rung während des Herzzyklus	52
3.4.5.5	Computerermittelte normalisierte Verdickungs- und Verdünnungsgeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwand	58
3.4.5.6	Bestimmung der Endokardgeschwindigkeiten mittels Anlegen der Tangente	60

4	DISKUSSION	63
4.1	Methodik	63
4.1.1	Echokardiographische Funktionsanalyse	63
4.1.2	Versuchsgruppen	66
4.2	Bewertung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien	67
4.2.1	Elektrokardiographische Befunde	68
4.2.2	Echokardiographische Parameter	70
4.2.2.1	Aorta, linkes Atrium, Septum, rechter Ventrikel	70
4.2.2.2	Linksventrikuläre Standarddimensionen	72
4.2.2.3	Linksventrikuläre Funktionsparameter	73
4.2.2.3.1	Shortening fraction (SF)	74
4.2.2.3.2	Computergesteuerte Auswertung echokardio- graphisch bestimmter Hinterwanddicken und peak velocities	76
4.2.2.3.3	Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit mittels Anlegen der Tangente	90
4.3	Schlußfolgerung	95
5	ZUSAMMENFASSUNG	98
6	ANHANG	101
6.1	Abkürzungen	101
7	LITERATURVERZEICHNIS	102
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

1 EINLEITUNG

1.1 Kardiomyopathie bei Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Seit langem ist bekannt, daß typische Veränderungen bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, einer x-chromosomal rezessiv vererbten Erkrankung, nicht einzig auf die Skelettmuskulatur beschränkt bleiben, sondern regelmäßig zu Veränderungen des Herzmuskels führen. Prozentuale Angaben über den Befall des Herzmuskels bei Muskeldystrophien reichen von 25 - 85 %. Dieser zeigt sich am häufigsten und ausgeprägtesten bei der Duchenneschen Form der Muskeldystrophie (1, 2, 3, 22).

Der Herzmuskelbefall wurde 1883 erstmals vom Pathologen ROSS beschrieben (4). Diese Publikation wurde von zahlreichen Untersuchungen gefolgt, die sich mit der Genese, der histologischen Klassifizierung und den diagnostischen Möglichkeiten der Früherfassung kardialer Manifestationen befaßten.

Die kardiale Mitbeteiligung wurde erst anhand der Sektionsbefunde erkannt, da kardiale Insuffizienzzeichen nicht im Vordergrund der Erkrankung stehen. Da morphologisch gleichartige degenerative Defekte am Herzmuskel wie in der Skelettmuskulatur anzutreffen sind, wurde der Begriff "Kardiomyopathie bei Progressiver Muskeldystrophie" geprägt. Diese Bezeichnung ist nicht ganz korrekt, da der Terminus "Kardiomyopathie" definiert ist als Herzmuskelerkrankung unbekannter Genese (5). Hier besteht aber ein direkter Zusammenhang zwischen der Erkrankung an der Skelett- und Herzmuskulatur.

1.2 Histopathologie des Herzens verstorbener Kinder mit Muskeldystrophie Duchenne

Eine prospektive Studie von PERLOFF et al. (1) aus dem Jahre 1966 bot erstmals detaillierte Angaben über die kardiale Ausprägung der bekanntesten Muskeldystrophien. Anhand der Histologie, der physikalischen Untersuchung, des Phono-, Vektor- und Elektrokardiogrammes, der Röntgenuntersuchung, des Serum-enzymspiegels, der Lungenfunktionsprüfung und hämodynamischer Befunde gelang es ihm, das Ausmaß der Schädigung und mögliche diagnostische Kriterien zur Früherfassung der Kardiomyopathie zu liefern. Leider waren zuverlässige Merkmale der kardialen Mitbeteiligung äußerst selten, und selbst die regelmäßig zu beobachtenden Veränderungen im EKG (siehe 1.3) traten schon im frühen Kindesalter auf und waren zudem schwer zu deuten, so daß es sich zur Verlaufsbeobachtung und Einschätzung der kardialen Veränderungen nicht eignete. Eine Kardiomegalie konnte im Röntgenbild selten bestätigt werden, da Wirbelsäulendeformitäten eine Interpretation erschwerten. Eindeutig dagegen waren nur die histologischen Befunde des befallenen Herzmuskels.

PERLOFF et al. (1) beschrieben das Herz eines 18jährigen verstorbenen Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel und leicht verdicktem Myokard. Schnitte durch die linksventrikuläre freie Wand ließen eine interstitielle Fibrose und Ersatz der myofibrillären Elemente durch Bindegewebe erkennen. Der linke Vorhof war dilatiert, ebenso der dünnwandige rechte Ventrikel.

BAGHIRZADE und WEISS (6) berichteten über einen Obduktionsbefund am Pathologischen Institut der Universität Hamburg im Jahre 1970. Das Herz des an Muskeldystrophie vom Typ Duchenne verstorbenen 14jährigen Patienten war deutlich vergrößert, sämtliche Herzhöhlen schlaff erweitert. Die Muskelwand der linken Kammer war verdickt. Infarkttnarben-ähnliche Schwielenbezirke fanden sich an der Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels, wobei das rechte Myokard gleichmäßig rotbraun schien.

Wo im Skelettmuskel eine erhebliche Fettgewebsdurchwachsung auffiel, konnte am Herzmuskel nur stellenweise eine mäßige Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes gefunden werden. Ansonsten entsprachen die histologischen Veränderungen denen des Skelettmuskels.

GILROY et al. (7) autopsierten sieben Fälle von Muskeldystrophie vom Typ Duchenne im Jahre 1963. Davon waren zwei Herzen hypertrophiert. In je einem Fall wurde eine Dilatation des rechten Ventrikels, des linken Ventrikels sowie beider Ventrikel beobachtet. Histologisch konnten in jedem der sieben Fälle dystrophische Veränderungen des Herzmuskels gesichert werden, makroskopisch dagegen nur in vier Fällen.

Auch GILROY et al. bemerkten, daß die Fettdurchsetzung, wie sie am Skelettmuskelpräparat histologisch typisch in Erscheinung tritt, am Herzmuskel nicht nachzuweisen war.

1976 erklärten FRANKEL und ROSSER (8), die generalisierte Kardiomyopathie würde einen wesentlichen Teil der Muskeldystrophie darstellen. Ihre histologischen Untersuchungen am Herzmuskel korrelierten weitgehendst mit den Veränderungen am Skelettmuskel. Fibrotische Bezirke am Herzen fanden sie zuerst am posterobasalen Myokard der freien Wand des linken Ventrikels und zwar am Übergang vom Epikard zum unteren Drittel des Myokards. In späteren Stadien schien ein Befall der gesamten Herzwand möglich.

SANYAL et al. (9) untersuchten 1977 zwei Herzen von verstorbenen Patienten mit Duchenne'scher Muskeldystrophie, die charakteristische EKG-Veränderungen aufwiesen. Makroskopisch entdeckte man weiße, fleckige Areale an der epikardialen und myokardialen Oberfläche der linksventrikulären Wand und dem mittleren Teil des interventrikulären Septums. Hierbei handelte es sich um Fibrosierungen, atrophische, von Bindegewebe und Fettinseln umgebene, normale oder hypertrophische Muskelfasern die auch im Papillarmuskel und im linken Vorhof nachweisbar waren.

Elektronenmikroskopisch fiel ein totaler Verlust von dicken und dünnen Myofilamenten auf. SANYAL beschrieb dieses Aussehen als "moth-eaten". Typisch schienen die Unversehrtheit des transversalen tubulären Systems, Veränderungen der Z-Bande in Form von Aufsplitterung und Verplumpung, vergrößerte Mitochondrien sowie ein vergrößertes sarkoplasmatisches Retikulum mit ektatischen Cisternen. Die Kerne waren unauffällig.

1982 veröffentlichten SANYAL et al. (10) nochmals histopathologische Befunde an drei kardiomegalen Herzen von muskeldystrophischen Kindern. Sie erklärten die EKG-Veränderungen im Reizleitungssystem mit einem Verlust an Myofibrillen und Ersatz durch Fibrose unterschiedlichen Grades im Vorhof, AV-Knoten, Hiss'schem Bündel sowie im rechten und linken Schenkel. Dies war ihrer Ansicht nach die anatomische Basis für die teilweise auftretende beschleunigte Überleitung und die verschiedenen Schenkelblockbilder im EKG.

1.3 EKG als diagnostisches Hilfsmittel

Bisher wurde insbesondere das EKG zur Beurteilung der Kardiomyopathie angewendet. Nach der Literatur weisen 90 % (PERLOFF et al.; 1) der betroffenen Kinder typische Merkmale auf: hohe R-Zacken in V1/V2, tiefe enge Q-Zacken in I, II, aVL, V5, V6, eine erhöhte R/S-Ratio in V1, Überleitungsstörungen wie verlängerte oder verkürzte PR-Intervalle, aber auch Schenkelblockbilder wurden neben der stets anzutreffenden Tachykardie geschildert. HUNTER (11) erklärte diese Befunde mit den im histologischen Herzmuskelpräparat gefundenen Fibrosierungen, vor allem des posterobasalen Segments des linksventrikulären Myokard. Dies würde zu einer Rotation der elektrischen Herzachse

nach vorne führen und dem Bild eines inferioren, lateralen Infarktes gleichen.

Die EKG-Veränderungen können nur diagnostische Hinweise zur Abgrenzung der Duchenne'schen Muskeldystrophie gegenüber anderen Muskeldystrophien geben (1, 12). Rückschlüsse auf den Verlauf oder die Schwere der Erkrankung könnten dabei nicht gezogen werden (1, 13).

1.4 Echokardiographie zur Früherfassung kardialer Dysfunktion bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Klinisch wurde die fortschreitende Funktionseinbuße des Herzens früher schwer wahrgenommen, da andere Behinderungen und Symptome, wie zunehmende Bewegungsunfähigkeit und pulmonale Komplikationen im Vordergrund standen. Bessere physiotherapeutische Maßnahmen und antibiotische Infektbekämpfung sind Ursache für ein häufiger zu beobachtendes Auftreten kardialer Dysfunktion im Spätstadium der Erkrankung. Da weder die klinische Symptomatik noch das EKG den beginnenden Herzmuskelbefall sicher anzeigen, bot sich als nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Kardiomyopathie die Echokardiographie an. Mit dieser Methode konnte die Muskulatur selbst kontinuierlich registriert und vermessen werden.

1975 untersuchten KOVICK et al. (12) Patienten mit verschiedenen Muskeldystrophien und bestimmten die maximalen Geschwindigkeiten mittels Anlegen der Tangente an die Endokardkurve des M-Mode-Echos. Sie führten die verminderte maximale diastolische Endokardgeschwindigkeit auf eine myokardiale Relaxationsschwäche zurück.

Eine Studie aus dem Jahre 1978 in Atlanta von HEYMSFIELD et al. (14) befaßte sich mit der Untersuchung von 18 Kindern mit Duchenne'scher Muskeldystrophie, die mit gleichaltrigen gesunden Kindern bezüglich physikalischer Untersuchungsbefunde, des EKGs, der Serumenzym Spiegel und echokardiographischer Parameter verglichen wurden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, in ein Frühstadium und in ein Spätstadium der Erkrankung.

Neben den bekannten EKG-Veränderungen beobachtete man verminderte Kontraktilitätsbewegungen der linksventrikulären Wand und des Septums und, ebenso wie KOVICK et al. (12), einen Abfall der Relaxationsgeschwindigkeit im Frühstadium. Im Spätstadium zeigte sich zusätzlich zu den genannten Parametern eine verminderte Auswurf fraktion, prozentuale Durchmesser verkürzung, circumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit und systolische maximale Endokardgeschwindigkeit.

GOLDBERG et al. (15) untermauerten die These einer eingeschränkten Relaxationsfähigkeit bei muskeldystrophischen Kindern durch die Bestimmung der Myokarddickenänderung zu definierten Zeitintervallen während Systole und Diastole. Während bei den gesunden Kindern der größte Teil des gesamten Relaxationsvorganges in den ersten 40 % der Diastolendauer beendet war, dehnte er sich bei den kranken Kindern über diese Zeit hinaus aus.

Untersuchungen von FARAH et al. (16) ergaben bei 36 erkrankten Kindern signifikant verminderte Auswurf fraktionen und Shortening fractions im Vergleich zu gesunden. Einer normalen endokardialen systolischen Maximalgeschwindigkeit stand eine reduzierte diastolische gegenüber. Eine Korrelation der pathologisch gefundenen echokardiographischen Parameter zur Schwere der Muskeldystrophie bezweifeln die Autoren im Gegensatz zu HUNSAKER et al. (2), die im August 1982 die Ergebnisse einer 10-Jahres-Studie über kardiale Veränderungen bei muskeldystrophischen Kindern veröffentlichten.

Eine sukzessive Reduktion der prozentualen linksventrikulären Durchmesserverkürzung sowie ein Anstieg des Quotienten PEP/LVET ging parallel mit dem Grad des Skelettmuskelbefalls.

Aus dieser kurzen Übersicht der in den letzten Jahren veröffentlichten Diskussionen über die Erkennung der Kardiomyopathie bei Duchenne'scher Muskeldystrophie und die kontroverse Deutung echokardiographischer Parameter ist die Unsicherheit und Widersprüchlichkeit der Befunde erkennbar.

Es wurden deswegen 24 muskeldystrophe Kinder und eine gleichaltrige gesunde Vergleichsgruppe echokardiographisch untersucht. Seit vielen Jahren standen diese Patienten unter klinischer Kontrolle, wodurch eine eindeutige Stadieneinteilung möglich war.

Altersmäßig verteilten sich die Kinder derart, daß jeder Jahrgang vom 5. bis 18. Lebensjahr vertreten war. Entsprechend wurden die gesunden Kinder ausgewählt..

Ziel der Untersuchungen sollte es sein, anhand echokardiographischer Befunde dieses gut erfaßten Patienten- und Kontrollkollektives folgende Fragen zu beantworten:

1. Erlaubt die Echokardiographie, Aussagen über den Beginn sowie die Progressivität der Duchenne'schen Kardiomyopathie treffen zu können und damit Möglichkeiten einer Stadieneinteilung aufzuzeigen?
2. Eignet sich die Echokardiographie als Methodik in der Routinediagnostik?

2 METHODIK

2.1 Patientengut

Es wurden 24 muskeldystrophe Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren untersucht. Die Diagnosesicherung der Muskeldystrophie erfolgte aufgrund der typischen klinischen Symptome:

1. Auftreten von Muskelschwäche, häufiges Hinfallen, Gang- und Haltungsauffälligkeiten während der ersten Lebensjahre, GOWER'sches Zeichen, Lendenlordose, pathologische Hypertrophie der Waden
2. Neurologische Erscheinungen wie Hypotonie und Areflexie der unteren Extremitäten (PSR und ARS ↓ - Ø)
3. Laborchemische Parameter, wie erhöhte CPK, LDH, HBDH und Aldolaseenzymspiegel
4. Muskelbiopsie mit charakteristischen, für Muskeldystrophie Typ Duchenne typischen histologischen Veränderungen wie frischen Faseruntergängen mit zentralstehenden Kernen, Abräumungsprozessen, Vermehrung von Fett- und Bindegewebe bei makroskopischer Blässe der Muskulatur, ausgeprägter, subfasziärer Fettkapsel, unterschiedlichen Faserdurchmessern und mesenchymalen sowie lipomatösen Vakatuwucherungen

2.2 Vergleichsgruppen

Als Kontrollgruppe dienten 24 gesunde Kinder im Alter von 4 bis 19 Jahren, die frei von kardiologischen Erkrankungen oder Beschwerden waren.

Es wurde bei der Auswahl der Kontrollgruppe darauf geachtet, daß jedem muskeldystrophischen Kind ein gesundes Kind des gleichen Jahrganges gegenübergestellt wurde.

2.3 Gruppeneinteilung der untersuchten Patienten

Um Aussagen über den Verlauf der Erkrankung bezüglich der kardialen Dysfunktion und deren Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der Schwere der Muskeldystrophie treffen zu können, wurden die Patienten in Gruppen unterschiedlicher Merkmale eingeteilt:

Gruppe I	Kinder $\leq$ 10 Jahre
Gruppe II	Kinder $>$ 10 Jahre
Gruppe B ₁	Kinder mit MD Stadium I - VI
Gruppe B ₂	Kinder mit MD Stadium VII- VIII
Gruppe B ₃	Kinder mit MD Stadium IX - XI

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem motorischen Funktionsverlust nach THOMPSON und VIGNOS (1959) -Übersicht aus (17)-, wie sie auch an der Universitäts-Kinderklinik üblich ist:

Stadieneinteilung

Grad 0 Klinisch gesund

- I Leichte Muskelschwäche, verzögertes Laufenlernen, häufiges Stolpern und Fallen, Springen unmöglich, schlechte Koordination
- II Haltungs- und Gangauffälligkeiten, Laufen und Treppensteigen ohne Hilfe möglich
- III Laufen möglich, Treppensteigen mit Hilfe des Geländers
- IV Laufen möglich, 8 Stufen einer Standardtreppe werden mit Hilfe des Geländers in mehr als 25 Sekunden bewältigt
- V Laufen möglich, Treppensteigen unmöglich
- VI Laufen möglich, Treppensteigen und Aufstehen vom Stuhl unmöglich
- VII Laufen nur mit Hilfe der Arme möglich
- VIII Fahrstuhl, sitzt aufrecht, kann den Fahrstuhl bewegen und im Fahrstuhl oder Bett sich selbst versorgen
- IX Praktisch unfähig, sich selbst im Fahrstuhl oder Bett zu versorgen
- X Im Fahrstuhl, sitzt aufrecht, ist unfähig, auch kleinste Dinge im Bett oder Fahrstuhl selbst zu erledigen
- XI Im Bett, Sitzen unmöglich, 100 % pflegebedürftig

Von jedem erkrankten Kind wurde ein EKG angefertigt und auf Frequenz, Lage, Rhythmus, Hypertrophiezeichen und Überleitungsstörungen oder Ischämien überprüft.

2.4 Echokardiographische Untersuchung

2.4.1 Instrumente

Die echokardiographische Darstellung erfolgte mit einem Echokardiographiegerät vom Typ Echopan KS, Siemens, mittels M-Mode-Registrierung auf fotoempfindlichem Papier mit einem Papiervorschub von 100 mm/sec. Es wurden Transducer mit einer Schallfrequenz von 2,25 - 5 MHz und einem Durchmesser von 6 - 12 mm verwendet. Aus den Registrierungen wurden die saubersten Abbildungen zur Auswertung herausgeschnitten und die verbleibenden Streifen in Heftern, vor Lichteinwirkung geschützt, archiviert.

2.4.2 Untersuchungsanordnung

Der Patient lag in leichter Linksseitenlage und angehobenem Oberkörper bequem auf der Untersuchungsfläche, während der Untersucher an der rechten oder linken Seite des Patienten saß.

Vor Beginn der Echountersuchung wurden dem Kind für ein synchron zum M-Mode-Echo laufendes EKG die Elektroden angelegt und zwar links und rechts unterhalb der claviculae sowie in Höhe des Herzspitzenbereiches.

Nach Aufbringen von Kontaktgel wurde der Schallkopf in Höhe des 3. - 5. Intracostalraums links parasternal aufgesetzt. Bei abgedunkeltem Raum erfolgte nun die Grundeinstellung der Verstärkung zur M-Mode-Darstellung, die von Patient zu Patient variiert und vom Untersucher unter Beobachtung der Herzstrukturen auf dem Monitor vorgenommen wurde.

Der Schallkopf wurde in seiner Lage und Richtung so lange verändert, bis die zur Untersuchung gewünschten Strukturen deutlich zur Abbildung gelangten. Dazu mußten diese senkrecht vom Schallstrahl getroffen werden, um eine optimale Reflexion zu erreichen.

Das abzubildende Herz nahm 2/3 der Monitorbildfläche ein. Um ein optimales Echo-Bild darzustellen war es nötig, durch Tiefenausgleichsregelung stark echogebende Strukturen wie das Perikard zu dämpfen, schwache Strukturechos wie das Endokard oder Septum zu verstärken. "Schnee" oder "Rauschen", d. h. Echos, die an Strukturgrenzflächen oder durch Artefakte entstanden und eine saubere Auftrennung der Herzstrukturen erschwerten oder unmöglich machten, wurden durch schrittweise Rauschunterdrückung mittels Filter oder "reject" beseitigt.

2.4.3 Die M-Mode-Registrierung

Die Registrierungen wurden mit einem Schwenk durch die Längsachse des Herzens begonnen. Vom 3. - 4. ICR mit Richtung des Schallstrahles nach caudal und lateral wurde der Herzspitzenbereich dargestellt. Eine dicke Herzhinterwand konnte hier durch den aufliegenden Papillarmuskel vorgetäuscht werden. Der Schallkopf wurde nun unter leichtem Druck nach medio-cranial geführt. Es bildeten sich folgende Strukturen ab:

- Rechter Ventrikel, begrenzt vom interventrikulären Septum einerseits und den Echos der Thoraxwand andererseits
- Interventrikuläres Septum
- Linker Ventrikel mit posteriorer Wand

In dieser Ebene mußte besondere Sorgfalt der Abgrenzung des Endokards gewidmet werden, da Echos, die vom Trabekelwerk und den Chordae tendinae herrührten, leicht zu Verwechslungen mit dem Endokard führen könnten.

Da der linke Ventrikel in dieser Ebene seinen maximalen Durchmesser erreicht, wurden entsprechende Messungen hier durchgeführt. Weitere Richtungsänderung des Transducers nach medial und senkrecht zur Thoraxwand stehend, ließ nun beide Mitralsegel deutlich erkennen. Bei Kindern wurden hier die linksventrikulären Dimensionen (18) bestimmt.

Eine weitere Positionsverlagerung nach kranial zeigte die Ausflußbahn des rechten Ventrikels, das interventrikuläre Septum und das vordere Mitralsegel, welches bei Fortführung des Schwenks in die Hinterwand der Aortenwurzel, das Septum in die Vorderwand übergang.

Die typischen Echomuster der Aortenklappen waren nun zu erkennen. Caudal der Aortenwurzel bildete sich der linke Vorhof ab (Abb. 1 und Abb. 2).

AORTENWURZEL, AORTENKLAPPE,
LINKER VORHOF

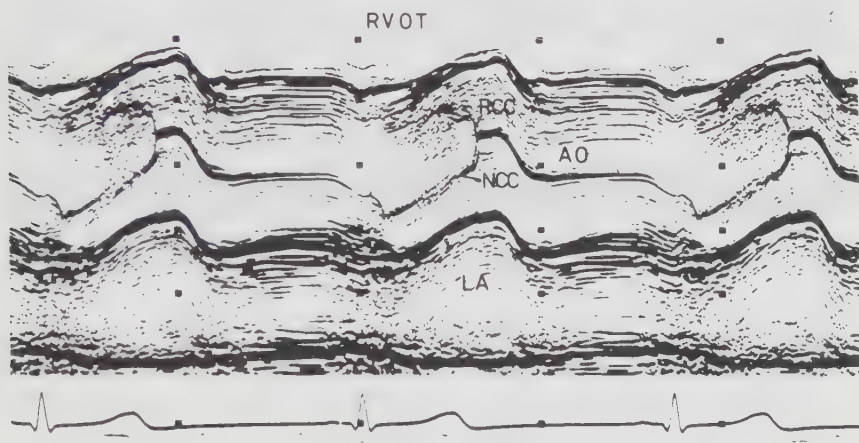


Abb. 1: Aortenwurzel, Aortenklappe, linker Vorhof

RVOT: rechtsventrikulärer Ausflußtrakt
AO: Aorta, RCC = rechtskoronare Aortenklappensegel
NCC: nicht-koronare Aortenklappensegel
LA: linkes Atrium

M-MODE-REGISTRIERUNG DES LINKEN VENTRIKELS

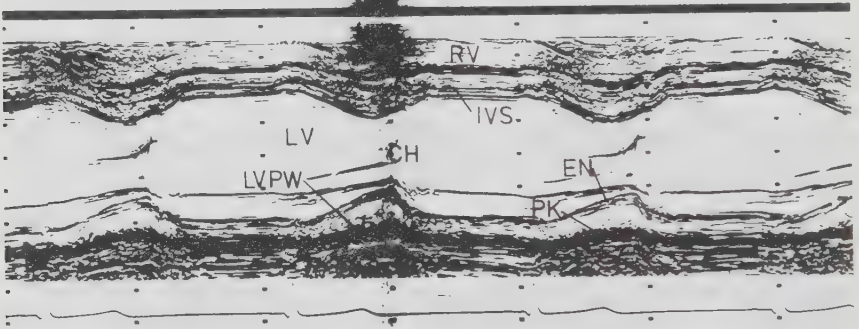


Abb. 2: M-Mode-Registrierung des linken Ventrikels

- RV: rechter Ventrikel
- IVS: interventrikuläres Septum
- LV: linker Ventrikel
- CH: Chordae tendinae
- EN: Endokard
- PK: Perikard
- LVPW: linksventrikuläre Hinterwand

2.4.4 Rechnergestützte Auswertung der M-Mode-Registrierung

Die auszuwertenden M-Mode-Registrierungen wurden mit Hilfe des halbautomatischen Bildauswertesystems Cardio 80 der Firma Kontron vermessen. Hierzu wurden die Registrierungen auf ein Digitalisierungstablett gelegt und mit einem Curser (elektrischer Griffel) der Zeitmaßstab durch Eingabe der Kalibrierpunkte bestimmt. Referenz-Nullpunkt für die Zeitachse war der Beginn der R-Zacke im EKG des auszuwertenden Herzschlages.

Das Meßtablett arbeitete nach dem magnetorestriktiven Verfahren, wobei magnetische Impulse in x- und y-Richtung über das Meßtablett gesendet wurden. Der Computer errechnete dann die Position des als Empfänger dienenden Auswertstiftes. Nach diesem Prinzip wurde die registrierte Information in x-y-Koordinatenpaare umgewandelt. Die Auflösungsgeschwindigkeit betrug für die Koordinaten 0,1 mm bei einer Meßgeschwindigkeit von 100 mm/sec. Die angetippten interessierenden Meßpunkte bzw. abgefahrenen Strukturen wurden zur Weiterverarbeitung in den angeschlossenen Rechner in ständigem Dialog mit einem Datenmonitor übertragen. Sofort nach Abschluß der Messung zeigte der Bildschirm die einzelnen Parameter an, die daraufhin über einen Printer (Plotter) ausgedruckt sowie auf einer Minidiscette zur späteren Weiterverarbeitung abgespeichert werden konnten (Abb. 3).

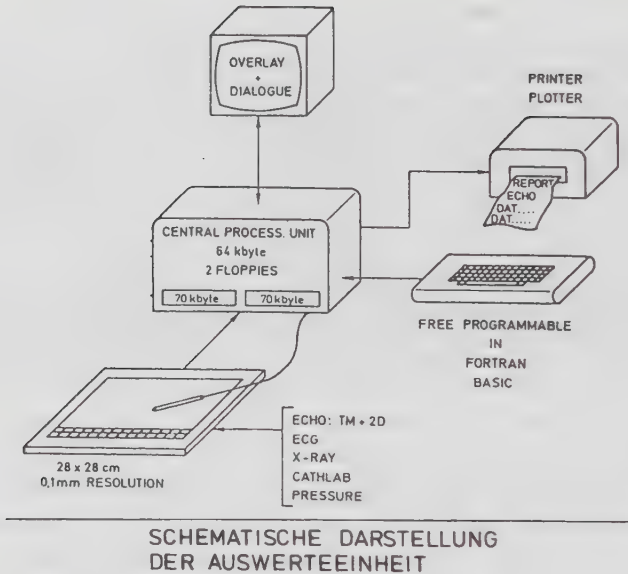


Abb. 3: Schematische Darstellung der Auswerteeinheit

2.4.5 Die Messungen im Einzelnen

Die Messungen des M-Modus erfolgten nach empfohlenen Regeln der "American Society of Echocardiography" (18).

Aortenwurzeldurchmesser: Gemessen wurde enddiastolisch zum Beginn der R-Zacke im EKG von der adventitiellen Begrenzung der Aortenvorderwand zur endothelialen Hinterwand (leading edge-methodology; Abb. 4).

AORTENWURZEL, LINKER VORHOF

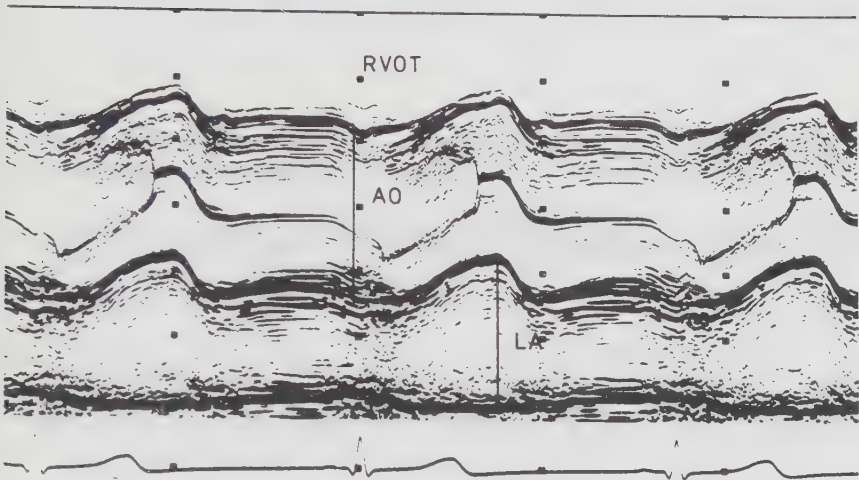


Abb. 4: Aortenwurzel, linker Vorhof

RVOT: rechtsventrikulärer Ausflußtrakt
AO: Aorta
LA: linker Vorhof

Linkes Atrium: Die Bestimmung des linken Vorhofdurchmessers wurde endsystolisch zum Zeitpunkt der maximalen anterioren Bewegung der Aortenwurzelhinterwand durchgeführt. Die Aorten-hinterwanddicke wurde in die Messung mit einbezogen.

In Höhe der Chordae tendinae bzw. kurz unterhalb des Mitralklappensegels wurden folgende Parameter bestimmt:
enddiastolisch (Beginn der R-Zacke im EKG) rechtsventrikulärer Durchmesser (RV_D),
Dicke des interventrikulären Septums (IVS),
enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser ($LVID_D$),
linksventrikuläre posteriore Hinterwanddicke ($LVPW_D$)

Der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser (LVID_S) wurde zum Zeitpunkt der maximalen anterioren Hinterwandbewegung bzw. der größten Endokarddicke ausgemessen (Abb. 5).

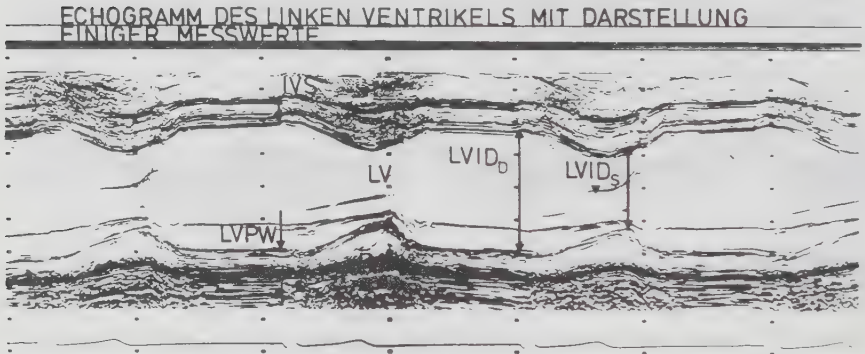


Abb. 5: Echogramm des linken Ventrikels mit Darstellung einer Meßwerte

- IVS: interventrikuläres Septum
- LV: linker Ventrikel
- LVPW: linksventrikuläre Hinterwand
- LVID_D: linksventrikulärer diastolischer Innendurchmesser
- LVID_S: linksventrikulärer systolischer Innendurchmesser

Aus der Formel

$$\frac{\text{LVID}_D - \text{LVID}_S}{\text{LVID}_D} \times 100$$

errechnete sich die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung = Shortening fraction (SF). Auf die Berechnung der mittleren circumferentiellen Faserkürzungsgeschwindigkeit -mvcf- wurde verzichtet, da

- 1) die zu ihrer Bestimmung benötigte linksventrikuläre Ejektionsphase korrekterweise nur mit einem zweiten M-Mode-Strahl, der parallel zu den linksventrikulären Echo-Registrierungen die Aortenwurzel abbildet, aus der Zeit von der Öffnung bis zur Schließung der Aortenklappen hervorgeht und
- 2) nicht jede M-Mode-Registrierung einwandfrei die Aortenklappenbewegung erkennen ließ.

Zur Beurteilung der Endokardbewegung und der Dickenänderung des Myokards während eines Zyklus wurden, wie oben beschrieben, mit dem elektrischen Griffel die Endokard- und Perikardgrenzen abgefahren. In vergrößerten Dimensionen druckte der Plotter die abgefahrte Kurve aus und errechnete die Dickenänderung des Myokards (Abb. 6).

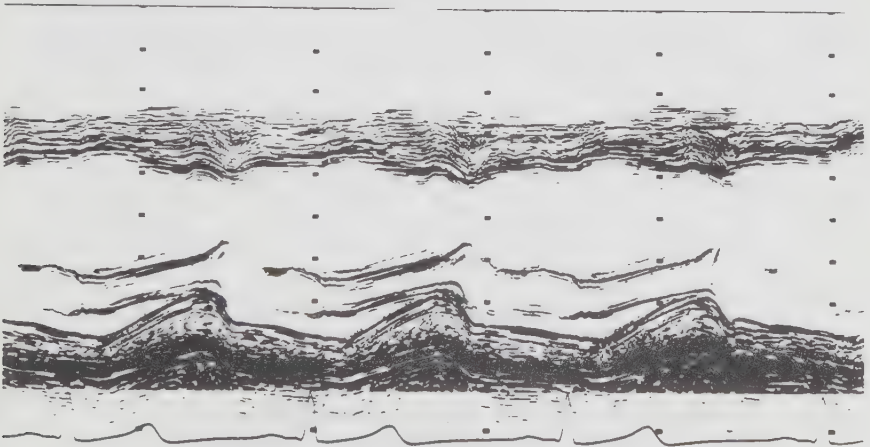


Abb. 6: Rechnergestützte Auswertung eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung
a) Original-M-Mode-Registrierung

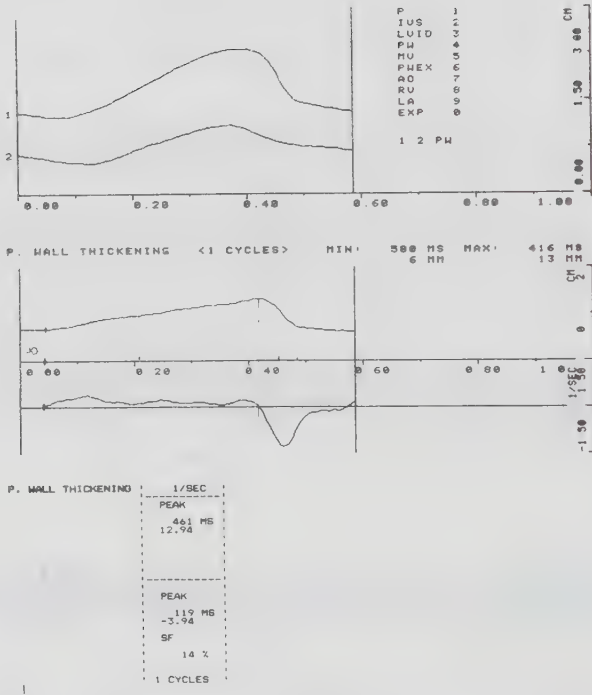


Abb. 6: Rechnergestützte Auswertung eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung

- b) Computerausdruck nach Abfahren der Endo- und Perikardstrukturen
- c) Dickenänderung der linksventrikulären Hinterwand während eines Herzzyklus
- d) 1. Ableitung - Dickenänderungsgeschwindigkeit
- e) Peak velocities

Die Dickenänderungsgeschwindigkeit wurde vom Rechner als erste Ableitung ausgeworfen und die maximale diastolische und systolische Wanddickenänderungsgeschwindigkeit als normalized peak rate (normalisierte Verdickungs- bzw. Verdünnungsgeschwindigkeit) nach der Formel

$$\frac{1}{PW} \cdot \frac{dPW}{dt}$$

in sec^{-1} ausgedruckt.

Nach einem Modell von GOLDBERG et al. (15) wurde der gesamte Herzzyklus bezüglich seines Kontraktions- und Relaxationsverhaltens aus der graphischen Abbildung heraus analysiert. Wie zuvor wurde als Systolenbeginn die 1. Aufwärtsbewegung der R-Zacke im EKG gewählt, als ihr Ende die maximale Hinterwanddicke, die in der 1. Ableitung als Nulldurchgang erkennbar ist. (Der Nulldurchgang der 1. Ableitung gibt den Extremwert der Stammkurve wieder.) Der Beginn der folgenden R-Zacke bildete gleichzeitig das Ende der Diastole.

Die Systolendauer wurde in 50 %, die Diastole in 20 % und 40 % unterteilt und entsprechend auf der x-Achse markiert (Abb. 7).

Mit dem Zirkel wurde nun die Hinterwanddicke während dieser Zeitintervalle der graphischen Abbildung entnommen und die prozentuale Dickenänderung als Änderung der Hinterwand in Prozent der Kontraktionsamplitude im Punkte x errechnet.

Prozentuale systolische Dickenänderung % Δ PW

$$= \% \Delta PW_x = \frac{PW_x - PW_{\min}}{PW_{\max} - PW_{\min}} \times 100$$

min = minimale Hinterwanddicke

max = maximale Hinterwanddicke

PW_x = Hinterwanddicke nach 50 % Systolendauer

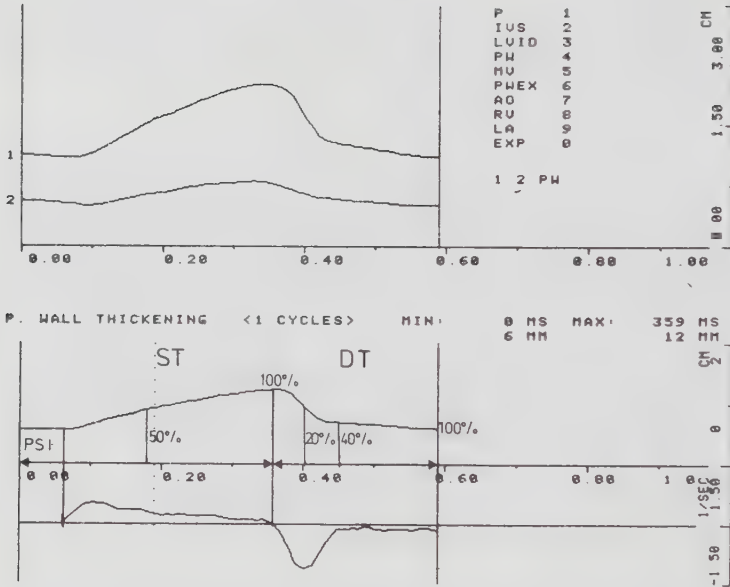


Abb. 7: Prinzip der Auswertung eines Herzzyklus aus der Computergraphik

ST: Systolendauer

DT: Diastolendauer

PSJ: Präsysistolisches Intervall

Prozentuale diastolische Dickenänderung % Δ PW

$$\% \Delta PW_x = \frac{PW_{\max} - PW_x}{PW_{\max} - PW_{\min}} \times 100$$

PW_x = Hinterwanddicke nach 20 % bzw. 40 % Diastolendauer

Zur Berechnung der Kontraktionsamplitude wurde die Differenz zwischen maximaler und minimaler Hinterwanddicke gebildet. Viele Untersucher wählen dazu die Wanddicke zur Zeit der Endsystole bzw. Enddiastole unter der Annahme, daß zu diesen Zeitpunkten die extremen Wanddicken gemessen werden. Nicht immer erreicht aber die Hinterwand enddiastolisch ihren kleinsten Wert, da die mechanische Diastole noch bis weit in die elektrische Systole hineinreichen kann. Der größere enddiastolische Wert würde dann eine geringere Kontraktionsamplitude vortäuschen.

Aus der Abbildung und dem Gesagten wird ersichtlich, daß der Beginn des Kontraktionsvorganges (mechanische Systole) nie gleichzusetzen ist mit dem Beginn der elektrischen Systole. Diese Latenz wurde als präsysstolisches Intervall (PSJ) bezeichnet und vom Beginn des Zyklus bis zum ersten Nulldurchgang der ersten Ableitung, also vor Anstieg der systolischen Wandgeschwindigkeit in msec ausgemessen.

2.4.6 Manuelle Auswertung der M-Mode-Registrierung

Zusätzlich zur halbautomatischen Auswertung wurde nach der Methode von KOVICK et al. (12) die maximale systolische endokardiale Wandgeschwindigkeit durch Anlegen der Tangente im Wendepunkt der systolischen Endokardbewegung sowie die maximale diastolische Endokardgeschwindigkeit durch Legen der Tangente an der steilsten Stelle der diastolischen Endokardkurve und Messen des Neigungswinkels in cm/sec bestimmt (Abb. 8).

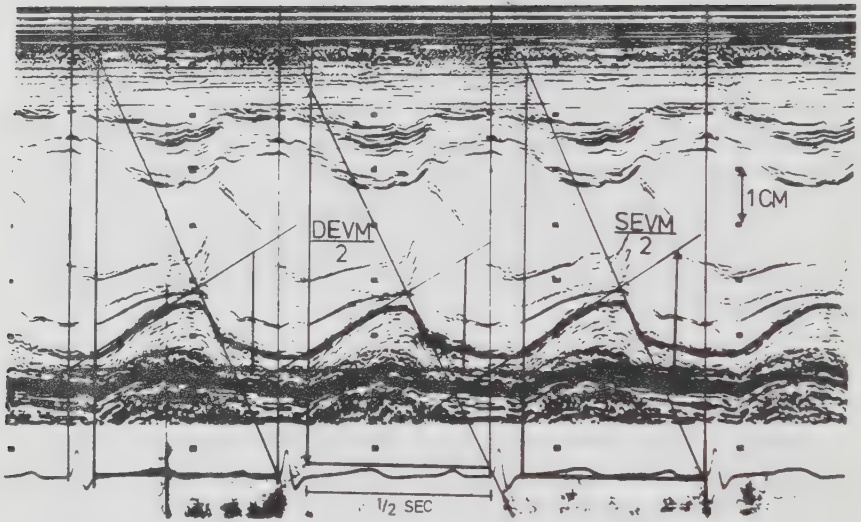


Abb. 8: Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit mittels Anlegen der Tangente

DEVm: diastolische maximale Endokardgeschwindigkeit
SEVM: systolische maximale Endokardgeschwindigkeit

2.5 Statistik

Es wurden von jeweils vier Gruppen Mittelwerte gebildet, nämlich

- $\bar{x}$ von Kindern mit MD $\leq$ 10 Jahre
- $\bar{x}$ von Kindern mit MD $>$ 10 Jahre sowie
- $\bar{x}$ von gesunden Kindern $\leq$ 10 Jahre
- $\bar{x}$ von gesunden Kindern $>$ 10 Jahre

In den echokardiographisch ermittelten Parametern folgen weder die Gruppen der gesunden noch die der kranken Kinder einer Normalverteilung, so daß eine Mittelwertbildung im Prinzip nicht sinnvoll ist. Da die Literatur diesbezüglich stets mit Mittelwerten argumentiert, sei es nur zum Vergleich jener Ergebnisse zugelassen.

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern der kranken zu denen der gesunden Kinder wurden korrekterweise mit dem dafür geeigneten Mann-Whitney-Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben ermittelt, ebenso Unterschiede zwischen Parametern der jüngeren zu denen der älteren Kinder.

Bei einem Signifikanzniveau von $2 \ll 0,05$ wurde die Hypothese angenommen, daß die Verteilungsfunktionen der beiden zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten $F_1(x)$ und $F_2(x)$ nicht identisch sind.

3 RESULTATE

3.1 Gruppenzugehörigkeit

Die 24 muskeldystrophischen Kinder wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

- 11 Kinder gehörten zur Gruppe MD₁ (Stadium I-VI)
- 7 Kinder gehörten zur Gruppe MD₂ (Stadium VII-VIII)
- 6 Kinder gehörten zur Gruppe MD₃ (Stadium IX-XI)

Eine weitere Unterteilung nach dem Alter der Patienten ergab

- für Gruppe I Kinder $\leq$ 10 Jahre = 11 Patienten
- für Gruppe II Kinder $>$ 10 Jahre = 13 Patienten

Die gesunde Vergleichsgruppe, als Gesamtheit mit Gruppe N bezeichnet, gliederte sich wie folgt:

- Gruppe I Kinder $\leq$ 10 Jahre = 13 Patienten
- Gruppe II Kinder $>$ 10 Jahre = 11 Patienten

Wie aus Abb. 9 ersichtlich, lag eine gleichmäßige Altersverteilung vor. Kinder, die jünger als zehn Jahre waren, fanden sich überwiegend in Gruppe MD₁ bis auf einen 10jährigen Jungen, der aufgrund größerer Progredienz der Muskelerkrankung schon zur Gruppe MD₂ gerechnet werden mußte. Umgekehrt bildete die Gruppe II gleichzeitig die Gruppen MD₂ und MD₃ bis auf einen 11jährigen Patienten, der noch nicht an den Rollstuhl gebunden war und somit in die Gruppe MD₁ eingeordnet wurde.

Bei der Auswertung der Parameter wurden Mittelwerte und Signifikanzen zwischen den Gruppen I MD und I N, sowie II MD und II N gebildet, so daß aufgrund der eben beschriebenen Verteilung gleichzeitig Rückschlüsse auf die Stadienabhängigkeit gezogen werden konnten.

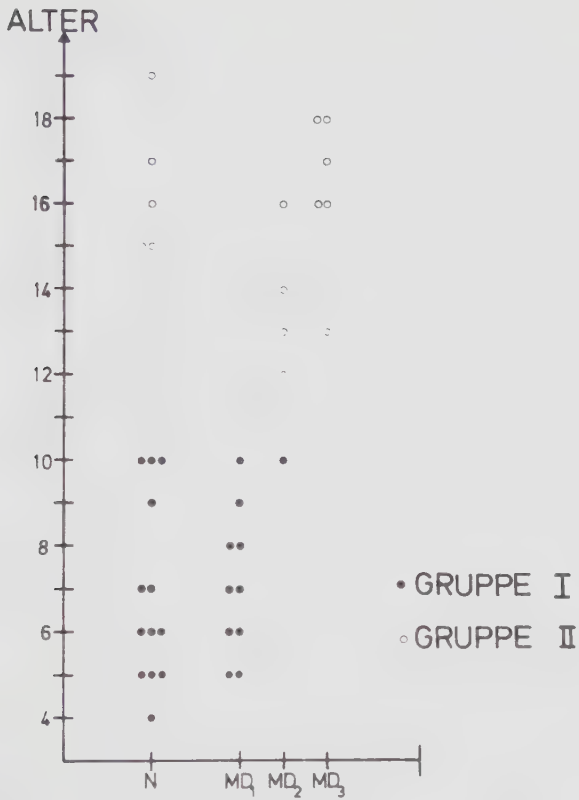


Abb. 9: Altersverteilung der untersuchten Kinder

Gruppe I: Kinder ≤ 10 Jahre

Gruppe II: Kinder > 10 Jahre

N: gesunde Kinder

MD: muskeldystrophe Kinder

3.2 Klinische Befunde der untersuchten Patienten

Das Durchschnittsalter der Gruppe I betrug bei den muskeldystrophischen Kindern (im Folgenden abgekürzt MD) $7,3 \pm 1,8$ Jahre, bei den gesunden Kindern (N) $6,9 \pm 2,1$ Jahre, in Gruppe II MD $14,3 \pm 2,5$ Jahre und in Gruppe II N $14,1 \pm 2,5$ Jahre.

Die größere Anzahl der Kinder, die den Gruppen MD₂ und MD₃ angehörten und somit schon auf einen Rollstuhl angewiesen waren, litten unter Wirbelsäulendeformitäten. Am häufigsten waren diese Kyphoskoliosen, Kontrakturen der Femuren, der Knie- und Ellenbogen, aber auch Extremitätenfehlstellungen wie Spitzfuß, Klumpfuß und Varusfehlhaltung der Füße.

Diese Veränderungen machten eine exakte Größenbestimmung problematisch, so daß man sich auf die Gewichtsbestimmung beschränkte.

Ein Gewicht von $20,8 \pm 5,2$ kg bei den MD Gruppe I stand einem durchschnittlichen Körpergewicht von $25,0 \pm 6,2$ kg der Gruppe I N gegenüber. Auch bei den älteren Kindern der Gruppe II MD konnte ein vermindertes Körpergewicht von $42,9 \pm 10,4$ kg gegenüber den gesunden gleichaltrigen Kindern mit $49,5 \pm 7,6$ kg festgestellt werden.

Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Die Abb. 10 zeigt das Körpergewicht der Kinder in Abhängigkeit des Alters. MD-Kinder lagen in Gruppe I MD im Körpergewicht minimal unter dem der gesunden, während mit Zunahme des Alters und des Schweregrades der Erkrankung der Unterschied deutlicher wurde.

Die eingezeichnete Regressionsgerade gibt die Zunahme des Körpergewichts pro Jahr wieder. Sie betrug bei den Muskeldystrophien $2,5$ kg/Jahr, bei den Normalen $3,0$ kg/Jahr.

Ein signifikanter Unterschied bestand in der Herzfrequenz. Sie lag in Gruppe I MD bei $104,6 \pm 9,4$ Schlägen/min und damit deutlich höher als in Gruppe I N mit $90,8 \pm 13,5$ Schlägen/min ($2\alpha < 0,05$). Während im Alter die Frequenz bei den gesunden Kindern noch auf durchschnittlich $82,4 \pm 9,2$ abfiel, blieb sie bei den gleichaltrigen Kranken mit $98,3 \pm 10,7$ Schlägen/min fast konstant ($2\alpha < 0,01$). Vergleiche Abb. 11.

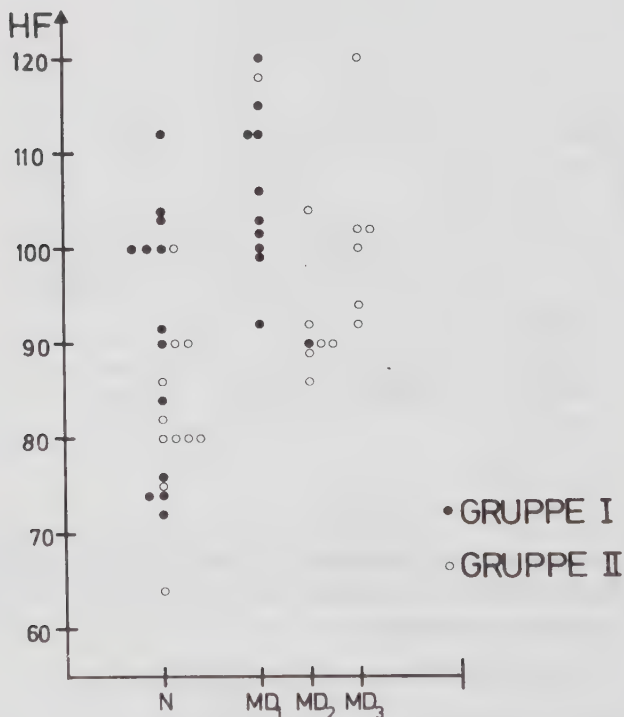


Abb. 11: Herzfrequenz der untersuchten Kinder

Gruppe I Kinder ≤ 10 Jahre
 Gruppe II Kinder > 10 Jahre

Klinische Symptome einer kardialen Dysfunktion wie Dyspnoe, Angina oder Palpitationen fehlten bei 23 der untersuchten, kranken Kinder ebenso wie Ödeme oder Stauungsrasselgeräusche über den basalen Lungenpartien. Ein Patient der Gruppe II wurde wegen kardialer Insuffizienzzeichen digitalisiert.

3.3 Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG waren die seit langem bekannten Veränderungen bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne regelmäßig und unabhängig vom Alter oder von der Schwere der Erkrankung anzutreffen.

Von 22 Kindern hatten 7 eine Sinusarrhythmie, 14 einen regelmäßigen Sinusrhythmus und 1 Kind eine Arrhythmie durch einen wandernden Vorhofschrittleiter.

Die Herzachse lag bei 13 Patienten bei 90° . Der 16jährige digitalisierte Patient wies als einziger einen überdrehten Linkstyp auf, die verbleibenden Kinder zeigten einen mittleren Lagetypus.

Wohl am häufigsten auch in der Literatur beschrieben (10, 1) wurden bei muskeldystrophischen Patienten die rechtsventrikulären Leitungsverzögerungen, die auch bei 16 der hier untersuchten Kinder im EKG beobachtet wurden.

Nur bei 3 Kindern konnte eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden. Hohe R-Zacken rechts präcordial und tiefe Q-Zacken in den linkspräcordialen Brustwandableitungen fanden sich bei 4 Patienten.

In Tabelle 1 sind nochmals die genannten Parameter der Punkte 3.1 - 3.3 übersichtlich aufgelistet.

Tabelle 1: Auflistung der Parameter

Parameter	Gruppe I MD	Gruppe I N	Gruppe II MD	Gruppe II N	Signi- fikanz
Anzahl der Personen	11	13	13	11	
Alter (J)	7,36 + 1,8	6,9 + 2,1	14,3 + 2,5	14,1 + 2,5	
Gewicht (kg)	20,8 + 5,2	25,0 + 6,2	42,9 + 10,4	49,5 + 7,6	
HF	104,6 + 9,4	90,8 + 13,5	98,3 + 10,7	82,4 + 9,2	a,b

a = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe I N
b = $2\alpha < 0,01$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe II MD und Gruppe II N

EKG

n = 22

	Gruppe I MD	Gruppe II MD
Sinusarrhythmie	2	5
Vorhofarrhythmie	1	0
Rechtsdeviation	0	0
Linksdeviation	0	1
r'R in aVR, V ₁	10	6
Großes R-Potential rechtspräcordial	0	4
tiefe Q-Zacke in V ₅ , V ₆	2	1
linksventrikuläre Hypertrophie		

3.4 Echokardiographische Befunde

Wie bereits erwähnt, wurden zur Bestimmung echokardiographischer Parameter zwei bis drei Zyklen ausgemessen und davon jeweils der Mittelwert gebildet.

3.4.1 Aorta

Keine signifikanten Unterschiede konnten im Durchmesser der Aorta zwischen kranken und gesunden Kindern festgestellt werden. Sie lagen in Gruppe I MD bei $20,3 \pm 1,8$ mm, bei Gruppe I N bei $20,8 \pm 1,5$ mm, während sie bei den älteren Kindern in Gruppe II MD $23,4 \pm 2,2$ mm und Gruppe II N $24,9 \pm 2,4$ mm betrugen.

3.4.2 Linkes Atrium

Das linke Atrium der Gruppe I MD wies mit $24,1 \pm 4,2$ mm gleiche Durchmesser auf wie bei den gesunden Kindern mit $24,2 \pm 3,8$ mm. Im Gegensatz dazu unterschied sich der linke Vorhof der älteren MD-Kinder mit $23,7 \pm 3,6$ mm von dem der gesunden mit $27,4 \pm 4,9$ mm, aber nicht signifikant. Hier wird die Fragwürdigkeit der Mittelwertbildung offensichtlich, denn sie wurde willkürlich vorgenommen. Wie die Abb. 12 erkennen läßt, errechnete sich der Mittelwert nicht aus einer Normalverteilung heraus, sondern aus Extremwerten großer Schwankungsbreite.

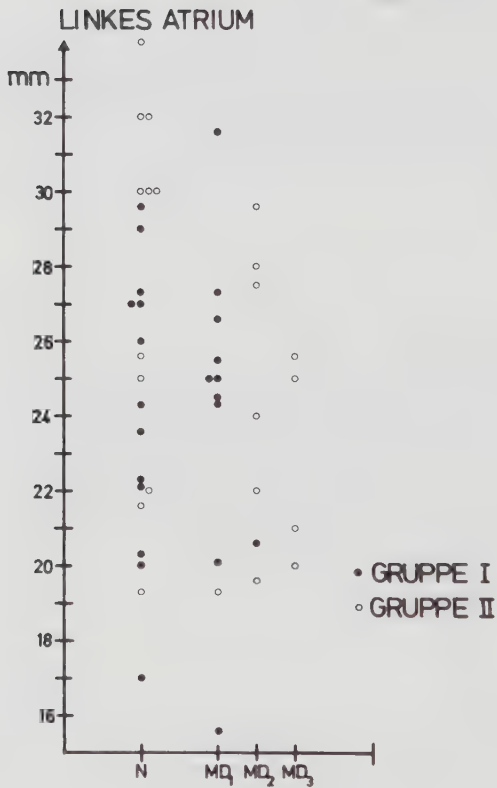


Abb. 12: Durchmesser des linken Vorhofes der untersuchten Kinder

Gruppe I: Kinder ≤ 10 Jahre

Gruppe II: Kinder > 10 Jahre

Der kleinste Durchmesser von 15,6 mm in Gruppe MD₁ wurde bei einem 6jährigen kranken Patienten gemessen, der insgesamt ein kleines Herz besaß. Ebenso verhielt es sich bei einem 4jährigen gesunden Jungen mit einem linksatrialen Durchmesser von 17 mm. Sehr große Durchmesser von 34 und 32 mm bei den gesunden Kindern lagen durchaus noch im Normalbereich für Erwachsene (29 ± 6 mm nach -19-) und wurden zusammen mit großen linksventrikulären Durchmessern und einem kräftigen Myokard beobachtet. Im Gegensatz dazu stand der Befund eines 8jährigen muskeldystrophischen Jungen, bei dem ein mittlerer linksatrialer Durchmesser von 31,6 mm gemessen wurde, gleichzeitig aber ein geringer linksventrikulärer Durchmesser. Auffällig schienen die Weiten des linken Vorhofes in Gruppe MD₃, die allgemein eher niedrige Werte aufwiesen.

3.4.3 Septum

Gleiche, enddiastolisch ermittelte Septumdicken wurden bei den jüngeren kranken Kindern in Gruppe I MD mit $5,1 \pm 0,3$ mm und jüngeren gesunden Kindern in Gruppe I N mit $5,3 \pm 0,5$ mm gemessen. Dagegen bestand ein signifikanter Unterschied ($2\alpha < 0,05$) zwischen der Septumdicke bei Gruppe II MD mit $5,8 \pm 0,7$ mm und Gruppe II N mit $6,6 \pm 0,7$ mm.

3.4.4 Rechtsventrikulärer Durchmesser

Die rechtsventrikulären Durchmesser entsprachen mit $9,1 \pm 1,9$ mm in Gruppe I MD und $9,0 \pm 2,4$ mm in Gruppe I N der Norm. Auch zwischen Gruppe II MD, deren Durchmesser bei $10,7 \pm 3,4$ mm lagen und Gruppe II N mit $13,6 \pm 3,6$ mm wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

Abbildung 13 zeigt wiederum die extremen Schwankungsbreiten der rechtsventrikulären Durchmesser, die in Relation zum Alter des Patienten aufgetragen wurden. Werte wie 4 mm bei einem 7jährigen gesunden Jungen und 19,5 mm bei einem älteren Jungen der gesunden Gruppe sind, bezogen auf das Körpergewicht, durchaus als normal anzusehen (20).

Tabelle 2: Mittelwerte der einzelnen Gruppen einiger echokardiographisch bestimmter Parameter

Parameter	GR I MD		GR I N		GR II MD		GR II N	
AORTA (mm)	n=11	20,3 $\pm$ 1,8	n=13	20,8 $\pm$ 1,5	n=11	23,4 $\pm$ 2,2	n=11	24,9 $\pm$ 2,4
LA (mm)	n=11	24,1 $\pm$ 4,2	n=13	24,2 $\pm$ 3,8	n=11	23,7 $\pm$ 3,6	n=11	27,4 $\pm$ 4,9
SEPTUM(mm)	n=11	5,4 $\pm$ 0,3	n=12	5,3 $\pm$ 0,5	n=12	5,8 $\pm$ 0,7	n=11	6,6 $\pm$ 0,7 ^a
RV (mm)	n=10	9,1 $\pm$ 1,9	n=10	9,0 $\pm$ 2,4	n=10	10,7 $\pm$ 3,4	n= 9	13,5 $\pm$ 3,6

^a=Signifikanz: $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gr. II MD und Gr. II N

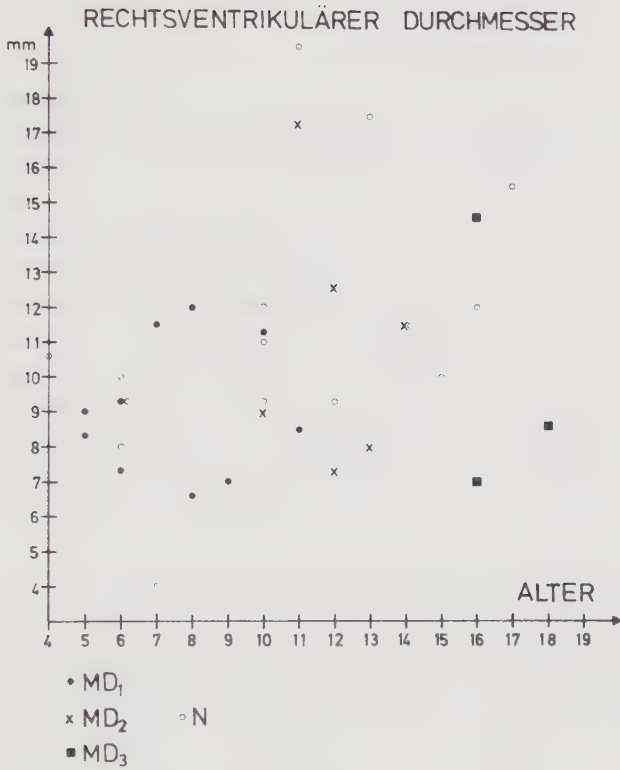


Abb. 13: Rechtsventrikulärer Durchmesser in Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Kinder

3.4.5 Linksventrikuläre Funktionsparameter

3.4.5.1 Ventrikeldurchmesser

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser $LVID_D$ betrug bei den MD-Kindern der Gruppe I $35,9 \pm 2,6$ mm und zeigte damit signifikant geringere Werte als die gesunde Vergleichsgruppe mit $39,0 \pm 2,9$ mm ($2\alpha < 0,02$).

Nach Berechnung der Regressionsgeraden konnte festgestellt werden, daß während der ersten Lebensjahre der muskeldystrophen Kinder der $LVID_D$ weit unter dem durchschnittlichen Durchmesser der gleichen Altersgruppe lag. Mit Zunahme des Alters vergrößert sich der Ventrikel stärker als es der normalen Wachstumskurve entspricht, so daß im Alter von 18 - 19 Jahren der Ventrikel des kranken Kindes gleiche Weite wie beim gesunden mißt. So lag der Mittelwert des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers der Gruppe II MD bei $40,7 \pm 5$ mm, der der Gruppe II N bei $42,7 \pm 2,4$ mm.

Betrachtet man die Einzelwerte der Abbildung 14, fallen die geringen $LVID_D$ der kranken Kinder im Alter von 11 - 13 Jahren auf. Bis auf den 11jährigen Patienten im Stadium MD₂ liegen die $LVID_D$ der übrigen Patienten, bezogen auf deren Körpergewicht, im Normbereich (20). Auffällig sind auch die großen $LVID_D$ eines 14jährigen, sowie eines 16- und 17jährigen Patienten. Sie müssen in Relation zum Körpergewicht gesehen werden. Ein $LVID_D$ von 48,5 mm bei einem Körpergewicht von 60 kg, ein $LVID_D$ von 47,0 mm bei einem Körpergewicht von 57 kg sowie ein $LVID_D$ von 48,3 mm bei einem Körpergewicht von 56 kg sind als normal anzusehen (20).

Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen den endsystolischen linksventrikulären Durchmessern der Gruppe I MD mit $24,5 \pm 1,9$ mm und Gruppe I N mit $26,3 \pm 1,9$ mm sowie zwischen denen der Gruppe II MD mit $30,5 \pm 4,6$ mm und Gruppe II N mit $30,1 \pm 1,5$ mm ermittelt.

3.4.5.2 Shortening fraction oder prozentuale Durchmesser- verkürzung (SF)

Die prozentuale Durchmesserverkürzung wies zwischen beiden jüngeren Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. In Gruppe I MD betrug sie $31,3 \pm 3,7 \%$, in Gruppe I N $32,3 \pm 3,9 \%$. Zwar zeigte die ältere Gruppe der kranken Kinder mit $25,3 \pm 7 \%$ geringere Werte als ihre gesunde Vergleichsgruppe mit $29,2 \pm 4,6 \%$, aber ohne Signifikanznachweis.

Betrachtet man die Abbildung 15, so lassen sich keine unterschiedlichen Punkteverteilungen zwischen den gesunden und kranken Kindern erkennen. Dagegen wird die eingeschränkte Kontraktilität des Herzens der älteren Patienten deutlich, vergleicht man deren Werte mit denen der jüngeren kranken Kinder.

Bis auf zwei ältere Patienten der Gruppe MD₂ mit einer SF von 38,6 % und 35,1 % liegen die ermittelten Werte der Gruppe II MD-Kinder deutlich unter denen der Gruppe I MD. In Zahlen ausgedrückt steht einer durchschnittlichen SF von $31,3 \pm 3,7 \%$ der jüngeren eine SF von $25,3 \pm 7 \%$ der älteren Kinder gegenüber ($2\alpha < 0,1$).

Extrem niedrige Werte von 12,3 % entstammen einem Patienten der Gruppe MD₂, der gleichzeitig zu einem relativ kleinen linksventrikulären Durchmesser eine geringe Myokarddicke besaß. Die SF von 18,8 % wurde bei dem digitalisierten Patienten gemessen. Auch in der älteren gesunden Gruppe wurden zwei als pathologisch geltende SF von 21,5 % und 23 % bestimmt. Beide Kinder waren kardial unauffällig und klinisch gesund.

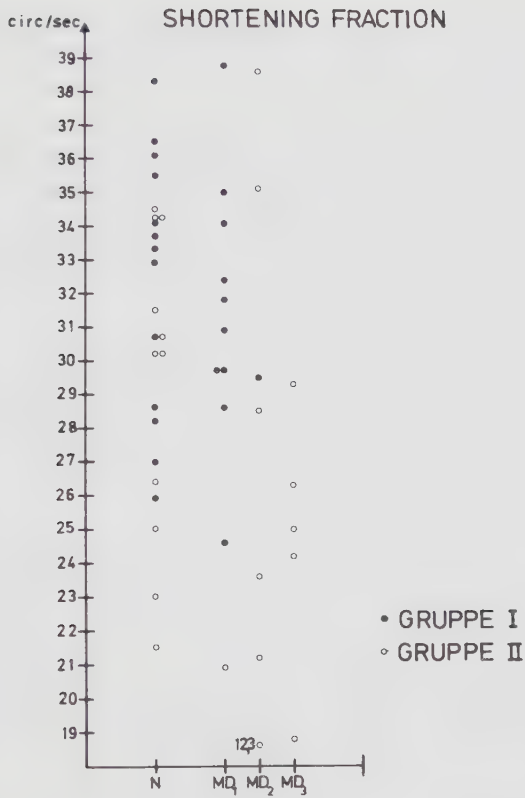


Abb. 15: Shortening fraction oder prozentuale Durchmesserverkürzung

3.4.5.3 Systolendauer, Diastolendauer und präsys- tolisches Intervall

Wie bereits beschrieben, wurde der Herzzyklus in Systolen- (ST) und Diastolendauer (DT) zerlegt und nach 50 % der Systolen- bzw. 20 % und 40 % der Diastolenzeit die Dicke der linksventrikulären Hinterwand ausgemessen. Die Systole war bei beiden Patientengruppen von kürzerer Dauer als bei den gesunden Kindern. Sie betrug in Gruppe I MD $347,9 \pm 15,2$ msec, bei Gruppe I N $377,1 \pm 28,8$ msec ($2\alpha < 0,01$).

Während bei den älteren gesunden Kindern die Systolendauer aufgrund der im Alter fallenden Herzfrequenz erwartungsgemäß auf $406,4 \pm 29,3$ msec zunahm, blieb sie bei den MD-Kindern der Gruppe II nahezu konstant mit einer Länge von $350,4 \pm 24,2$ msec ($2\alpha < 0,01$).

Auch die Diastolendauer lag deutlich niedriger in Gruppe I MD mit $245,6 \pm 56,7$ msec im Gegensatz zu Gruppe I N mit $302,6 \pm 36,3$ msec, blieb aber noch unter dem zu fordernden Signifikanzniveau.

Erst bei Gruppe II MD, die eine Diastolenlänge von $249,0 \pm 30,9$ msec aufwies, unterschied sich die Zeit mit einer Signifikanz von $2\alpha < 0,05$ von der gesunden Gruppe II N mit $358,4 \pm 99,1$ msec.

Es wurde ersichtlich, daß sowohl die jüngere als auch die ältere Patientengruppe gleiche Systolen- und Diastolenlänge zeigte, während die gesunde Kindergruppe mit Zunahme des Alters und Abnahme der Frequenz längere Zeiten für Systole und Diastole beanspruchte.

Das präsys-
tolisches Intervall (PSJ), welches von Beginn der R-Zacke im EKG bis zum sichtbaren Anstieg der Hinterwanddicke in Systole aus der graphischen Abbildung entnommen wurde, betrug für Gruppe I MD $69,7 \pm 14,5$ msec, für Gruppe I N $57,5 \pm 23,5$ msec. Der Signifikanztest war negativ, ebenso beim Vergleich der älteren Gruppen mit $76,5 \pm 31,5$ msec für Gruppe II MD und $75,9 \pm 18$ msec für Gruppe II N.

Die Einzelwerte der untersuchten Kinder wurden wiederum in Form eines Punktwolkendiagrammes dargestellt (Abb. 16).

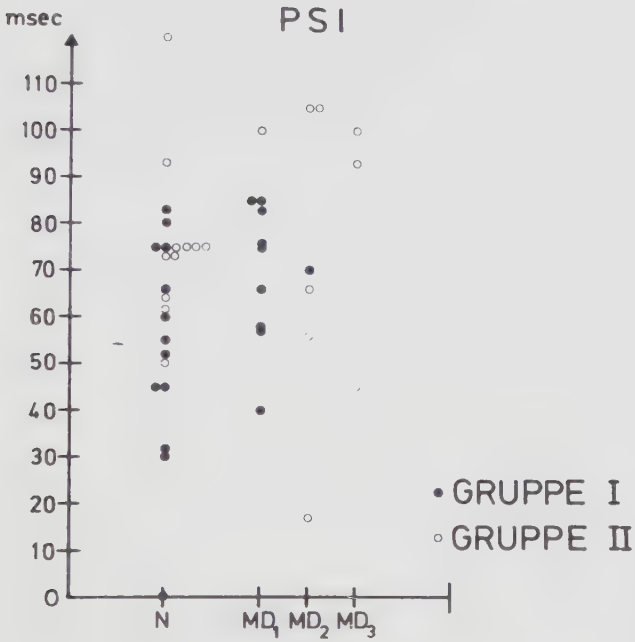


Abb. 16: Punktwolkendiagramm des präsysstolischen
Intervalles (PSJ) der untersuchten Kinder

Man erkennt, daß der Mittelwert von 76,5 msec der Gruppe II MD gebildet wurde aus den Extremwerten eines präsys-
tolischen Inter-
valles von 105 msec und 17,5 msec. Tatsache ist aber vielmehr,
daß die Kinder der Gruppe II MD in der Mehrzahl ein PSJ von
über 85 msec Länge aufwiesen. Bedenkt man zusätzlich, daß
die Systolenlänge der kranken Kinder viel geringer ist als die
der gesunden, das PSJ prozentual zur Systolenlänge also mehr
Zeit einnimmt, folgt daraus, daß die Kontraktion der Kinder mit
MD zu einem späteren Zeitpunkt beginnt als bei den gesunden Kin-
dern (Tab. 3).

Tabelle 3: Mittelwerte der einzelnen Gruppen der linksventrikulären Funktionsparameter

Parameter	GR I MD	GR I N	GR II MD	GR II N	Signifikanz
LVID _D (mm)	n=11 35,9 ± 2,6	n=13 39,0 ± 2,9	n=12 40,7 ± 5,0	n=11 42,7 ± 2,4	a
LVID _S (mm)	n=11 24,5 ± 1,9	n=13 26,3 ± 1,9	n=12 30,5 ± 4,6	n=11 30,1 ± 1,5	
SF (%)	n=11 31,3 ± 3,7	n=13 32,3 ± 3,9	n=12 25,3 ± 7,0	n=11 29,2 ± 4,6	
ST (msec)	n=10 347,9 ± 15,2	n=13 377,1 ± 28,8	n=9 350,4 ± 24,2	n=11 406,4 ± 29,3	b,c
DT (msec)	n=10 245,6 ± 56,7	n=13 302,6 ± 86,3	n=9 249,0 ± 80,9	n=11 358,4 ± 99,1	d
PSJ (msec)	n=10 69,7 ± 14,5	n=13 57,5 ± 23,5	n=9 76,5 ± 31,5	n=11 75,9 ± 18,0	

a = 2,0 < 0,02 zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe I N

b = 2,0 < 0,01 zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe I N

c = 2,0 < 0,01 zwischen den Mittelwerten der Gruppe II MD und Gruppe II N

d = 2,0 < 0,05 zwischen den Mittelwerten der Gruppe II MD und Gruppe II N

3.4.5.4 Linksventrikuläre Hinterwanddicke und ihre Änderung während des Herzzyklus

Es konnte keine signifikante Differenz beobachtet werden zwischen den endsystolischen Hinterwanddicken ($LVPW_S$) der gesunden und der kranken Kinder.

Der Mittelwert der Gruppe I MD betrug $10,0 \pm 1,5$ mm, der der Gruppe I N $10,4 \pm 1,1$ mm. Der Wert der älteren Patientengruppe II MD lag mit $11,6 \pm 2,0$ mm leicht unter dem Wert der gesunden Vergleichsgruppe mit $12,9 \pm 1,8$ mm.

Auch die enddiastolisch ermittelten linksventrikulären Wanddicken ($LVPW_D$) zeigten zwischen den gesunden und kranken Kindern keine Unterschiede. Für Gruppe I MD wurde ein $LVPW_D$ von $5,2 \pm 1,1$ mm gemessen, für Gruppe I N $5,7 \pm 0,5$ mm. Wiederum lagen die enddiastolischen Hinterwanddicken der älteren kranken Kinder mit $6,3 \pm 1,2$ mm diskret unter denen der gleichaltrigen gesunden Kinder mit $7,0 \pm 1,7$ mm.

Aus der Abbildung 17 können die Einzelwerte für die endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Hinterwanddicken entnommen werden. Sie verdeutlicht die gleiche Streubreite der Werte bei kranken und gesunden Kindern.

Die Hinterwanddicke nach 50 % ST sowie nach 20 % und 40 % Diastolendauer zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen an Muskeldystrophie erkrankten und gesunden Kindern. Einzig nach 50 % ST erreichten die gesunden jüngeren Kinder der Gruppe I N mit $8,1 \pm 1,0$ mm einen größeren Dickenzuwachs als die kranken Kinder der Gruppe I MD mit $7,1 \pm 0,9$ mm ($2\alpha < 0,05$). Die absoluten Werte der linksventrikulären Hinterwanddicke ($LVPW$) nach 50 % ST, 20 % und 40 % DT sind der folgenden Tabelle 4 zu entnehmen.

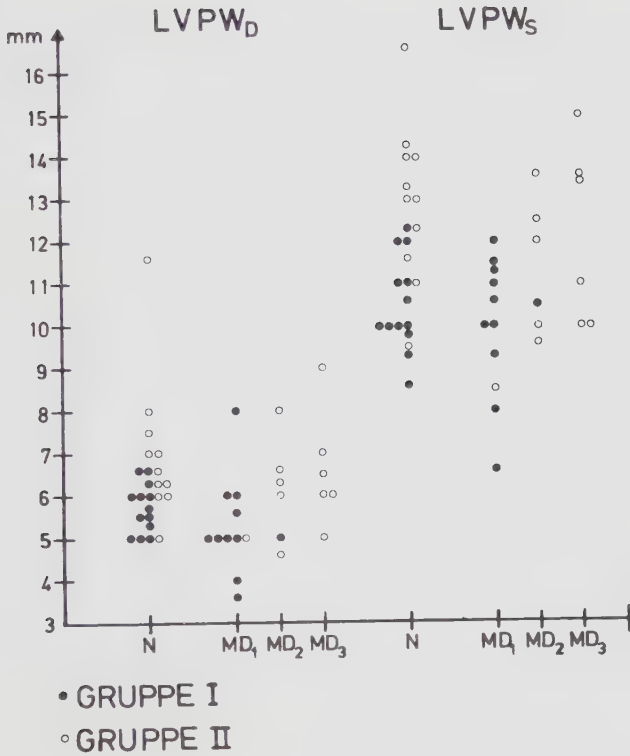


Abb. 17: Darstellung der Meßergebnisse der linksventrikulären Hinterwanddicke in Diastole ($LVPW_D$) und Systole ($LVPW_S$)

Tabelle 4: Absolute Werte der linksventrikulären Hinterwanddicke

LVPW (mm) nach	GR I MD	GR I N	GR II MD	GR II N	Signi- fikanz
50 % ST	n=10 7,1 $\pm$ 0,1	n=13 8,1 $\pm$ 1,0	n=9 8,6 $\pm$ 1,6	n=11 9,9 $\pm$ 1,8	a
100 % ST	n=11 10,0 $\pm$ 1,5	n=13 10,4 $\pm$ 1,1	n=12 11,6 $\pm$ 2,0	n=11 12,9 $\pm$ 1,8	
20 % DT	n=10 7,7 $\pm$ 1,2	n=13 8,2 $\pm$ 0,8	n=9 10,0 $\pm$ 2,0	n=11 10,1 $\pm$ 1,9	
40 % DT	n=10 6,4 $\pm$ 1,3	n=13 6,8 $\pm$ 0,8	n=9 8,0 $\pm$ 1,5	n=11 8,5 $\pm$ 1,8	
100 % DT	n=11 5,2 $\pm$ 1,1	n=13 5,7 $\pm$ 0,5	n=12 6,3 $\pm$ 1,2	n=11 7,0 $\pm$ 1,7	

a = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe I N

Obwohl sich die linksventrikuläre Hinterwanddicke in den entsprechenden Zeitintervallen zwischen den gesunden und kranken Altersgruppen nicht wesentlich unterscheidet, läßt ein Vergleich dieser absoluten Werte nicht unbedingt Rückschlüsse auf das Kontraktions- und Relaxationsverhalten zu. Bedeutend ist die Dickenänderung zu den erwähnten Zeitpunkten, ausgedrückt in Prozent der Kontraktionsamplitude, welche gebildet wird aus der Differenz zwischen maximaler und minimaler Wanddicke.

So betrug die prozentuale Dickenänderung nach 50 % ST bei den gesunden Kindern der Gruppe I N $50,1 \pm 12,8$ %, während bei den gleichaltrigen kranken Kindern der Gruppe I MD zu diesem Zeitpunkt erst $45,7 \pm 11,5$ % des Kontraktionsvorganges abgelaufen waren. Das Signifikanzniveau von $2\alpha < 0,05$ wurde nicht erreicht.

Dagegen wurde eine zunehmende Kontraktionsverzögerung beim Vergleich der älteren Gruppen offensichtlich. Während bei den gesunden Kindern der Gruppe II das Kontraktionsverhalten unabhängig vom Alter mit $48,9 \pm 12,1$ % annähernd konstant blieb, fiel die prozentuale systolische Dickenänderung nach 50 % ST in Gruppe II MD auf $33,6 \pm 18,3$ % ab und unterschied sich damit signifikant ($2\alpha < 0,05$) von ihrer gesunden Vergleichsgruppe wie auch von der jüngeren kranken Gruppe ($2\alpha < 0,05$).

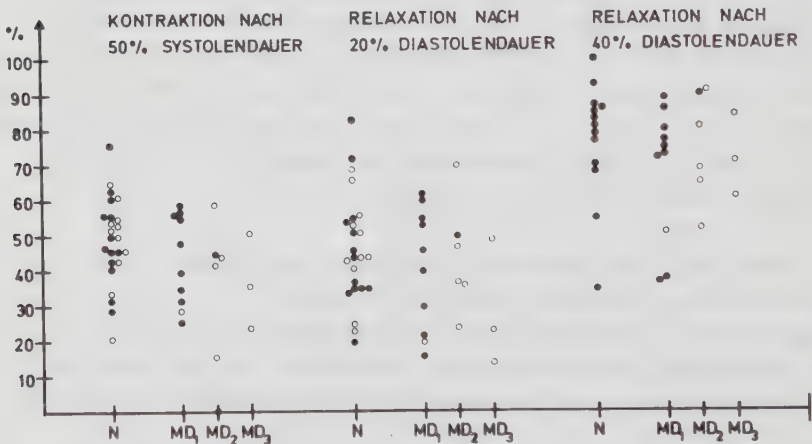
Man erkennt aus der Computerdarstellung (Abb. 6 und 7) den linearen Anstieg der Hinterwanddicke in Systole.

Dagegen folgt die Relaxation einem biphasischen Verlauf. Einer schnellen frühdiastolischen Relaxation mit steilem Wanddickenabfall folgt eine langsame, sich nur minimal verändernde.

In Prozent ausgedrückt wurden nach 20 % DT in Gruppe I MD $43,6 \pm 15,9$ % der Relaxation erreicht, in Gruppe I N $46,6 \pm 17$ %, d. h. nicht signifikant verschieden. Ebenso ohne Signifikanz, aber beim Studium der Mittelwerte doch vermindert, waren die Werte

in Gruppe II MD mit $36,1 \pm 17,6 \%$ gegenüber dem Relaxationsvorgang der Gruppe II N, bei dem nach 20 % DT schon $47,2 \pm 14,5 \%$ der diastolischen Dickenänderung abgelaufen waren. Eindeutig schien wiederum die eingeschränkte Relaxationsfähigkeit mit Zunahme des Alters, vergleicht man die Werte der Gruppe I MD mit denen der Gruppe II MD. Eine Signifikanz konnte nicht ermittelt werden.

Aus der Abbildung 18 ist zu erkennen, daß die niedrigsten Prozentzahlen nach 20 % DT in der Gruppe MD₃ erreicht wurden. Nach 40 % DT wiesen alle Gruppen ähnliche Werte auf. Gruppe I MD $72,0 \pm 19,0 \%$, Gruppe I N $77,1 \pm 17,0 \%$ sowie Gruppe II MD mit $69,9 \pm 13,8 \%$ und Gruppe II N mit $76,7 \pm 12,9 \%$ zeigen je keine Signifikanz.



- GRUPPE I
- GRUPPE II

Abb. 18: Prozentuale Dickenänderung der linksventrikulären Hinterwand nach 50 % Systolendauer sowie nach 20 % und 40 % Diastolendauer

Tabelle 5: Mittelwerte der prozentualen Dickenänderung zu definierten Zeitintervallen

% Kontraktion bzw. Relaxation nach	GR I MD	GR I N	GR II MD	GR II N	Signifi- kanz
50 % ST	n=10 45,7 $\pm$ 11,5	n=13 50,1 $\pm$ 12,8	n=9 33,6 $\pm$ 18,3	n=11 48,9 $\pm$ 12,1	a,b
20 % DT	n=10 43,6 $\pm$ 15,9	n=13 46,6 $\pm$ 17,0	n=9 36,1 $\pm$ 17,6	n=11 47,2 $\pm$ 14,5	
40 % DT	n=10 72,0 $\pm$ 19,0	n=13 77,1 $\pm$ 17,0	n=9 69,9 $\pm$ 13,8	n=11 76,7 $\pm$ 12,9	

a = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe II MD und Gruppe II N

b = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe II MD

3.4.5.5 Computerermittelte normalisierte Verdickungs- und Verdünnungsgeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwand

Die vom Computer ermittelten normalisierten Spitzengeschwindigkeiten der Dickenänderung sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Wenn auch für keine der vier Gruppen signifikant unterschiedliche Werte in den systolischen und diastolischen Dickenänderungsgeschwindigkeiten vorlagen, war doch das Ergebnis um so erstaunlicher, als die kranken Kinder in beiden Gruppen höhere Geschwindigkeiten erzielten als die gesunden.

Wieder betrachte man das Punktwolkendiagramm der Abbildung 19. Parameter der Gruppe N konfigurieren sich im systolischen Peak (normalisierte systolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwanddickenänderung) recht gleichförmig zwischen $2,5$ und $6,2 \text{ sec}^{-1}$.

Einer größeren Streubreite unterliegen alle kranken Kinder mit Werten zwischen $3,2$ und $8,4 \text{ sec}^{-1}$. Auch die Graphik der diastolischen normalisierten Spitzengeschwindigkeiten (Peak_D) zeigt die großen Schwankungen innerhalb einer Gruppe.

Extreme Meßergebnisse drücken sich bei den Muskeldystrophien in größeren Standardabweichungen aus. So wurde für die Gruppe I MD ein systolischer Peak von $5,6 \pm 1,5 \text{ sec}^{-1}$, für Gruppe I N von $4,4 \pm 0,9 \text{ sec}^{-1}$ gemessen. Ebenso verhielt es sich bei Gruppe II MD mit $4,8 \pm 1,7 \text{ sec}^{-1}$ und Gruppe II N mit $3,8 \pm 0,8 \text{ sec}^{-1}$. Stets lagen die Mittelwerte der gesunden Kinder unter denen der kranken. Aus der fehlenden Signifikanz im Wilcoxon-Test mußte aber geschlossen werden, daß sich sowohl kranke als auch gesunde Kinder bezüglich ihrer maximalen normalisierten systolischen und diastolischen Dickenänderungsgeschwindigkeit nicht unterscheiden. Gr. II MD erreichte einen diastolischen Peak von $8,4 \pm 2,4 \text{ sec}^{-1}$, Gruppe II N von $7,3 \pm 1,7 \text{ sec}^{-1}$.

Die Werte für die älteren Gruppen betrugen bei Gruppe II MD $7,2 \pm 3,7 \text{ sec}^{-1}$ und Gruppe II N $6,8 \pm 2,2 \text{ sec}^{-1}$.

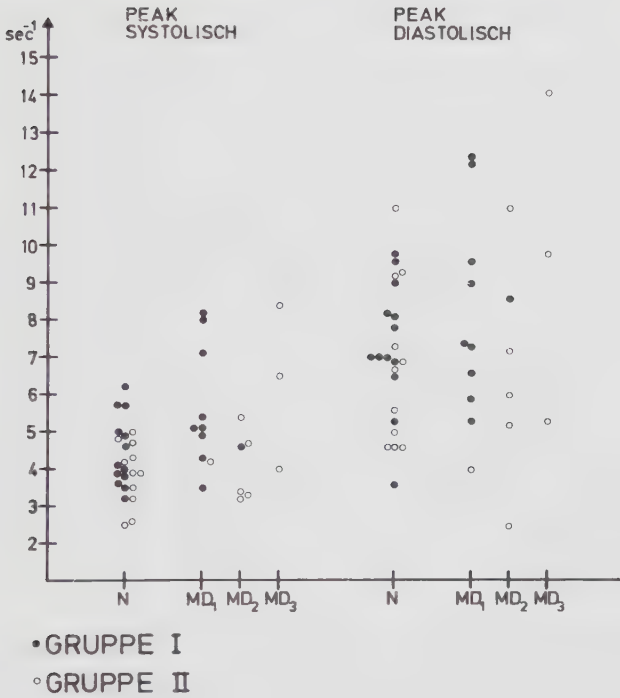


Abb. 19: Punktwolkendiagramm der Einzelwerte der systolischen und diastolischen normalisierten Spitzengeschwindigkeiten der Hinterwanddickenänderung (Peak velocities)

3.4.5.6 Bestimmung der Endokardgeschwindigkeiten mittels Anlegen der Tangente

Zur Beurteilung der Kontraktilität wurde die maximale endokardiale systolische Geschwindigkeit durch Anlegen der Tangente im Wendepunkt der Endokardkurve berechnet.

Mit $4,3 \pm 0,6$ cm/sec lag sie bei Gruppe I MD höher als in Gruppe I N mit $3,7 \pm 0,4$ cm/sec ($2\% < 0,05$). Auch in Gruppe II MD mit $4,5 \pm 1,1$ cm/sec wurden höhere systolische Geschwindigkeiten erreicht als in der gesunden Vergleichsgruppe mit $4,0 \pm 0,4$ cm/sec.

Das Diagramm der Abbildung 20 läßt erkennen, wie sich jüngere und ältere gesunde Kinder bezüglich der maximalen systolischen Endokardgeschwindigkeit (SEVM) innerhalb einer Schwankungsbreite von 3,2 - 4,0 cm/sec bewegen mit Ausnahme eines 6jährigen gesunden Kindes mit 2,5 cm/sec. Dagegen reichen die SEVM der kranken Kinder von 2,6 - 6,4 cm/sec und erreichen damit höhere Mittelwerte.

Die maximale diastolische Endokardgeschwindigkeit (DEVM) zeigte in den jüngeren Altersgruppen keine Unterschiede. Gruppe I MD erzielte Maximalgeschwindigkeiten von $9,9 \pm 2,4$ cm/sec gegenüber Gr. I N mit $9,6 \pm 2,7$ cm/sec.

Entschieden vermindert, aber nicht signifikant, war die DEVM in der älteren kranken Gruppe. Während sich die DEVM der Gruppe II N im Vergleich zu ihren jüngeren Kameraden noch auf $11,4 \pm 3,8$ cm/sec erhöhte, sank sie in der kranken Gruppe II MD auf Werte von $8,3 \pm 3,7$ cm/sec.

Dabei ist aus der Abbildung 20 zu erkennen, daß wiederum extreme Werte von 1,5 cm/sec in Gruppe MD₂ und 15,2 cm/sec in Gruppe MD₃ den Mittelwert stark beeinflussen.

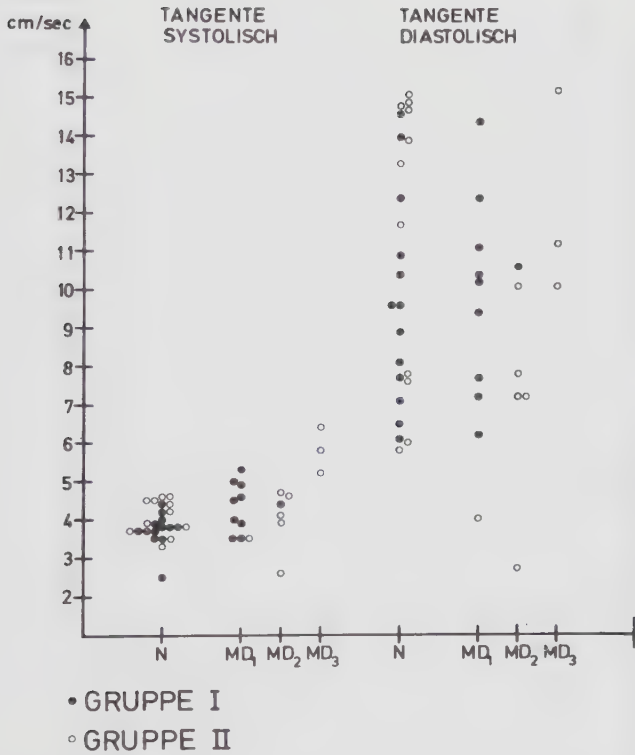


Abb. 20: Darstellung der Einzelwerte der systolischen und diastolischen maximalen Endokardgeschwindigkeiten (Tangente systolisch und Tangente diastolisch)

Tabelle 6: Mittelwerte der bestimmten Geschwindigkeitsparameter der linksventrikulären Hinterwand

Parameter	GR I MD	GR I N	GR II MD	GR II N	Signifikanz
SEVM (cm/sec)	n=10 4,3 $\pm$ 0,6	n=13 3,7 $\pm$ 0,4	n=9 4,5 $\pm$ 1,1	n=11 4,0 $\pm$ 0,4	a
DEVM (cm/sec)	n=10 9,9 $\pm$ 2,4	n=13 9,6 $\pm$ 2,7	n=9 8,3 $\pm$ 3,7	n=11 11,4 $\pm$ 3,8	b
PEAK S (sec ⁻¹)	n=10 5,6 $\pm$ 1,5	n=13 4,4 $\pm$ 0,9	n=9 4,8 $\pm$ 1,7	n=11 3,8 $\pm$ 0,8	
PEAK D (sec ⁻¹)	n=10 8,4 $\pm$ 2,4	n=13 7,3 $\pm$ 1,7	n=9 7,2 $\pm$ 3,7	n=11 6,8 $\pm$ 2,2	

a = 2,0 < 0,05 zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe I N

b = p < 0,05 zwischen Gruppe II MD und Gruppe II N bei Verwendung des T-Testes für unverbundene Stichproben

4 DISKUSSION

4.1 Methodik

4.1.1 Echokardiographische Funktionsanalyse

Ein Problem bei der Auswertung der M-Mode-Registrierungen war die mittelmäßige Qualität der gewonnenen Echos bei muskeldystrophischen Kindern. Hierdurch konnte nicht immer jeder einzelne Parameter für jedes Kind bestimmt werden. Die schlechte Ableitbarkeit, welche sich mit Zunahme des Alters noch verstärkte, ist begründet in einer Verlagerung des Herzens oder Verkleinerung des akustischen Fensters aufgrund von Thoraxdeformitäten wie Kyphoskoliose oder Pectus excavatum sowie Schwierigkeiten beim Untersuchungsvorgang selbst, denn die fortschreitende Immobilität und Wirbelsäulendeformitäten ließen eine optimale Lagerung nicht immer zu. Die echokardiographischen Registrierungen sollten grundsätzlich in leichter Expirationsstellung erfolgen (21, 19), um größere Unterschiede bei der Bestimmung der Standarddimensionen, die eine Abhängigkeit von der Respirationslage zeigen, zu vermeiden. Bei einem Befall der Atemmuskulatur im Rahmen der Grundkrankheit wird die Mitarbeit der Patienten zusätzlich erschwert.

Weiter blieb die Frage offen, ob es sich bei dem untersuchten Areal um einen repräsentativen Abschnitt des pathologisch veränderten Herzens handelte oder um einen wenig veränderten Bezirk mit geringem Verlust von Myofilamenten in einem stark geschädigten Herzen, bzw. um einen schwer fibrotisch degenerierten in einem sonst histologisch unversehrten Herzen.

Zum Ausschluß einer eventuellen Hypo-, Dys- oder Akinesie des untersuchten Segments wurde von anderen Untersuchern (15, 2) vor der M-Mode-Registrierung die Dynamik der Ventrikelwand mittels zweidimensionaler Echokardiographie beobachtet.

Leider konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden, da ein zweidimensionales Echokardiographiegerät der Universitäts-Kinderklinik nicht zur Verfügung stand.

Ein weiterer, die Aussagekraft einschränkender Faktor der echokardiographischen Funktionsbestimmung ist die Reproduzierbarkeit der Messungen. Nach SAHN et al. (18) wird die Genauigkeit der Messungen von mehreren Faktoren beeinflusst. Diese sind:

1. Das Auflösungsvermögen des Gerätes, welches abhängig ist von der benutzten Schallfrequenz und des axialen und lateralen Auflösungsvermögens des Instrumentes in der Ebene der abzubildenden Struktur
2. Die Gesamtqualität des Echos, d. h. die eindeutige Identifizierung der Grenzstrukturen
3. Faktoren, die die klinische Interpretation des Echokardiogrammes betreffen wie das Erkennen von Artefakten, das Beachten von spezifischen Kriterien zur Auswertung des M-Modes, Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Auswertern oder vorgefaßte Meinungen des Untersuchers selbst

Eine Studie von SAHN et al. (18) aus dem Jahre 1978 zeigte signifikant unterschiedliche echokardiographische Meßergebnisse bei der Auswertung gleicher M-Mode-Registrierungen zwischen einzelnen Untersuchern und Laboratorien. Dies führte zur Aufstellung von standardisierten Meßkriterien und einer einheitlichen Terminologie. Nach diesen Auswerteempfehlungen (18, 23) sind die M-Mode-Registrierungen in der vorliegenden Untersuchung analysiert worden.

POLLICK et al. (24) untersuchten im Jahre 1982 die Reproduzierbarkeit rechnergestützter M-Mode-Auswertungen. Es wurden technische von biologischen Einflüssen unterschieden.

Zu den technischen Einflüssen zählten divergierende Meßergebnisse zwischen zwei verschiedenen Untersuchern sowie unterschiedliche Auswertungen des gleichen M-Mode-Streifens, von einem Untersucher wiederholt vorgenommen. Die Korrelation war im ersten Fall groß, sowohl für die Standarddimensionen wie für die Dickenänderungsgeschwindigkeiten. Im zweiten Fall dagegen lagen starke Schwankungen, besonders der Dickenänderungsgeschwindigkeiten, vor.

Die biologische Variabilität war größer als die technische, d.h. es wurden unterschiedliche Meßergebnisse erzielt bei Analyse mehrerer Herzschläge desselben Probanden sowie bei Auswertung eines an mehreren Tagen abgeleiteten Echos desselben Patienten. Mehr noch als die Standarddimensionen unterlagen wiederum die Änderungsgeschwindigkeiten (des linksventrikulären Durchmessers und der linksventrikulären Hinterwand) größeren Abweichungen.

Unterschiedliche Ergebnisse von Herzschlag zu Herzschlag könnten auf Frequenzänderungen beruhen. Korrelationen zwischen Herzfrequenz, Ventrikelgröße und Ventrikelfunktion wurden von den Autoren kontrovers diskutiert, ebenso respiratorische Einflüsse.

Variabilität der Ergebnisse von einem Tag zum anderen könnte aus einer Lageänderung des Körpers während der Untersuchung resultieren oder aus einem veränderten Schallstrahleinfallswinkel. Beim Abfahren der Septum- und Hinterwandstrukturen ist eine gute "Auge-Hand-Koordination" wichtig.

Berücksichtigt man alle diese Faktoren, so konnte von den Verfassern eine zu erwartende Varianz des Meßergebnisses für die Kombination aus einer unterschiedlichen Anzahl von Tagen, Herzschlägen, Untersuchern und Ableitungen berechnet werden. Dabei war die Varianz am geringsten bei der Auswertung mehrerer Herzschläge an mehreren Tagen durch denselben Untersucher, so daß stärkere biologische und technische Einflüsse nach diesem Ableiteprinzip am besten reduziert werden könnten.

Diese Probleme wurden in vorliegender Studie sorgfältig beachtet und soweit wie möglich ausgeschlossen. Die Ableitungen wurden von zwei Personen vorgenommen. Dagegen wertete nur eine Person die M-Mode-Registrierungen aus und zwar jeweils drei Herzschläge. Eine Wiederholung der Untersuchung an mehreren Tagen war für die Patienten nicht zumutbar.

4.1.2 Versuchsgruppen

Wie bei allen Studien steigt die Validität einer Aussage mit der Anzahl der Probanden, die hinsichtlich des zu bestimmenden Parameters untersucht wurden.

In die vorliegende Untersuchung wurden alle zu diesem Zeitpunkt an Muskeldystrophie vom Typ Duchenne erkrankten Kinder Berlins eingeschlossen. Im Vergleich zu anderen Studien war die Anzahl der Patienten (24 Kinder) groß.

Hier eine kurze Aufstellung der Probandenzahlen in anderen Studien:

KOVICK et al. (12)	22 muskeldystrophe Patienten, davon 3 mit Muskeldystrophie Typ Duchenne 30 Normalpersonen
HUNSAKER et al. (2)	16 Patienten (nach 10 Jahren nur 9) keine Normalpersonen
HEYMSFIELD et al. (14)	18 Patienten mit Muskeldystrophie 25 Normalpersonen
GOLDBERG et al. (15)	24 Patienten mit Muskeldystrophie 32 Normalpersonen
FARAH et al. (16)	36 Patienten mit Muskeldystrophie 18 Normalpersonen

AHMAD et al. (24)	13 Patienten mit Muskeldystrophie 17 Normalpersonen
SCHMIDT-REDEMANN et al. (25)	20 Patienten mit Muskeldystrophie keine Normalpersonen

Das Normalkollektiv wurde gewählt, da für einzelne Parameter keine Normalwerte bekannt sind. Es konnte nur eine beschränkte Anzahl untersucht werden, doch stand jedem erkrankten Kind ein gesundes Kind gleichen Alters gegenüber.

4.2 Bewertung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Ein Literaturvergleich der Ergebnisse anderer Studien, die sich mit der echokardiographischen Beurteilung der Duchenne'schen Kardiomyopathie befaßten, ist erschwert durch die in diesen Veröffentlichungen durchgeführte, nicht zulässige statistische Bewertung mittels T-Test und Mittelwertbildung, da, wie unter Punkt 2.5 bereits erwähnt, keine Normalverteilungen vorliegen. Ein Mittelwert, gebildet aus zwei Extremwerten, spiegelt eher falsche Tatsachen wieder. Hierauf wiesen unter anderem auch SUTTON et al. (32) hin, die den Signifikanzberechnungen, nach Bildung der Mediane, den Rangsummentest zugrunde legten.

Um einen Vergleich mit anderen Ergebnissen zu gestatten, wurden trotzdem Mittelwerte gebildet. Innerhalb der eigenen Werte aber wurden die Signifikanzen nach dem zulässigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben errechnet, so daß diese den wahren Sachverhalt wiedergeben.

4.2.1 Elektrokardiographische Befunde

Kardiale Veränderungen der erkrankten Kinder manifestierten sich in dieser Untersuchung durch Tachykardien und den in der Literatur (siehe 1.3 und 2.3) beschriebenen typischen EKG-Veränderungen (7, 1, 13, 9, 10, 26). Diese waren aber nicht so eindrucklich und ausgeprägt.

Theorien zur Tachykardie wurden mehrfach diskutiert und noch nicht geklärt: durch frühzeitige und lange Immobilisation hervorgerufene Streßtachykardie, zirkulierende chronotrope Substanzen (27) oder Reflextachykardien aufgrund gestörter Kontraktilitätsmechanismen (14) könnten ebenso dafür verantwortlich sein wie Reifestörungen des Reizbildungssystems durch fibrotische Umbauprozesse (10). Auch fanden Theorien zur Erklärung der schon im frühen Kindesalter sowie bei Müttern erkrankter Kinder zu beobachtenden EKG-Anomalien keine schlüssige Aussage. Hohe R-Potentiale in V1/V2 konnten nicht durch pulmonale Hypertension erklärt werden, da der Druck in den Pulmonalgefäßen normal war (1). Thoraxdeformitäten wiesen nicht alle Kinder mit den entsprechenden EKG-Veränderungen auf (13).

Ein Befall der Koronararterien wurde von einigen Autoren bestritten (1, 6), andere, wie in PERLOFF et al. (1) erwähnt, beschrieben eine nichtentzündliche Degeneration kleinster Koronararterien, die den Sinus- und AV-Knoten versorgen und zu Schenkelblockbildung führen könnten.

Auch FRANKEL u. ROSSER (8) sahen in der histologischen Untersuchung der Koronararterien eine spezielle Intimaproliferation mit Degeneration der glatten Muskulatur. Makroskopisch schienen sie hingegen unauffällig.

Rechtshypertrophie, durch Fibrose hervorgerufen, wurde weder bei FRANKEL u. ROSSER, die 8 Herzen an Muskeldystrophie verstorbener Kinder untersuchten, noch bei PERLOFF et al. (1) (1 Fall), GILROY et al. (7) (7 Fälle) oder BAGHIRZADE und WEISS (6) (1 Fall) gefunden.

Dystrophe Umbauprozesse in den Atrien und im rechten Ventrikel waren eher selten oder fehlten sogar gänzlich.

Am ehesten zu erklären ist die rechtspräcordiale Veränderung mit einem Verlust an elektrisch stimulierbarem Gewebe des linken Ventrikels und damit einem Überwiegen von rechtssventrikulären elektrischen Kräften (1).

Die pathologischen Veränderungen der posterobasalen Hinterwand könnten dafür sprechen.

Hypothesen zur Entstehung der Q-Zacken sind bisher nicht haltbar. Für die Diagnose eines inferioren, lateralen Infarktes fehlt die Breite der Q-Zacke (1), auch waren durchgeführte Vektorkardiogramme bei einigen Untersuchern unauffällig (8), bei anderen wurden Potentialverluste in den linksposterobasalen Ventrikeln mittels dieser Methodik erkannt (25). Tiefe, schmale Q-Zacken, wie sie hier gefunden wurden, konnten auch nicht, wie die Pathologie bestätigte, auf eine Septumhypertrophie zurückgeführt werden.

Erregungsausbreitungs- und -rückbildungsstörungen könnten Ausdruck diffuser myokardialer Strukturveränderungen sein. Die r'SR-Phänomene oder hohe R-Zacken in V1 finden sich gehäuft im Kindesalter, aber auch bei Jugendlichen (25).

Eine Abhängigkeit der pathologischen EKG-Veränderungen vom Alter, der Dauer oder Schwere der Erkrankung wird von den meisten Autoren bestritten (22, 13, 1, 25).

Das EKG kann keine Hinweise auf die Prognodienz oder Schwere der Muskeldystrophie geben, wohl aber zur Abgrenzung anderer Muskeldystrophien, die die genannten Veränderungen vermissen lassen, einen differentialdiagnostischen Beitrag leisten (12, 1).

4.2.2 Echokardiographische Parameter

4.2.2.1 Aorta, linkes Atrium, Septum, rechter Ventrikel

Die Aortenwurzeldurchmesser waren sowohl bei kranken als auch bei gesunden Kindern in beiden Altersgruppen normal groß. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen anderer Autoren (16, 14) sowie den Berichten der Pathologie. Ebenso entsprach das linke Atrium der Norm. Es wurde auch von anderen Autoren (25, 16, 14) als normal groß gewertet.

Während die Septumdicke in den jüngeren Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich war, wurden in der Gruppe II MD eine signifikant geringere Septumdicke ausgemessen. Keine Differenzen bezüglich der Septumdicke zwischen kranken und gesunden Kindern gaben andere Autoren an (16, 14).

Die geringeren Werte der kranken Kinder sind wohl auf das verminderte Körpergewicht dieser Gruppe zurückzuführen.

Auffällig schienen die insgesamt niedrigen Septumdicken der eigenen untersuchten Kinder im Vergleich zu denen anderer Autoren. Hier eine kurze Gegenüberstellung:

Werte	DMD-Kinder (Durchschnittsalter in Klammern)	gesunde Kinder
eigene	5,3 mm (14,3 J.)	6,6 mm (14,1 J.)
FARAH et al. (16)	9,0 mm (12,3 J.)	9,0 mm (11,4 J.)
HEYMSFIELD et al. (14)	7,3 mm (9-17 J.)	7,2 mm (9-17 J.)

Die große Streubreite der Ergebnisse ist deutlich. Sie ist begründet in der oft schwierigen Darstellung des Septums und der damit eingeschränkten Beurteilbarkeit.

Im Gegensatz zu eigenen Ergebnissen eines normal weiten rechten Ventrikels steht das Resultat von FARAH et al. (16), die 36 muskeldystrophe Kinder im Alter von 5 - 18 Jahren untersuchten und signifikant geringere rechtsventrikuläre Durchmesser registrierten. Dagegen bestand Übereinstimmung in der Aussage eines gleichen rechtsventrikulären Durchmessers bei kranken und gesunden Kindern in der Studie von HEYMSFIELD et al. (14). Hier die einzelnen Werte (Durchschnittsalter in Klammern):

Werte	DMD-Kinder	gesunde Kinder
eigene	10,7 $\pm$ 3,4 mm (14,3 J)	13,6 $\pm$ 3,6 mm (14,1 J)
FARAH et al.(16)	12,0 $\pm$ 0 mm (12,3 J)	17,0 $\pm$ 0 mm (11,4 J)
HEYMSFIELD et al.(14)	9,8 $\pm$ 3,2 mm (4-17 J)	11,3 $\pm$ 3,9 mm (4-17 J)

Diese unterschiedlichen Resultate sind wohl Folge von prinzipiell methodischen Schwierigkeiten und Problemen bei der Ableitung dieser Herzkammer. Ein großer Teil des rechten Ventrikels liegt direkt hinter dem Sternum. Die rechtsventrikuläre Vorderwand liegt daher hinter den unbewegten Echos der Thoraxwand und wird nicht selten von diesen überdeckt. Zum anderen ist die rechte Herzkammer nicht rund, sondern halbmondförmig, die Wände sind trabekularisiert, und die Lage des rechten Ventrikels wird durch die Körperlage des Patienten stark beeinflusst, so daß letztlich das M-Mode zur Beurteilung des rechten Ventrikels nicht geeignet ist. Meßwerte für den rechten Ventrikel können nur mehr oder weniger grobe Schätzungen darstellen (21).

Eine Hypertrophie des rechten Ventrikels konnte in pathologischen Berichten nicht bestätigt werden.

4.2.2.2 Linksventrikuläre Standarddimensionen

Großes Interesse galt den Standarddimensionen des linken Ventrikels. Unter der Annahme, daß sich der Verlust an Myofilamenten entweder in einer Dilatation bzw. die fortschreitende Fibrose in einer Abnahme des linksventrikulären Durchmessers äußern könnte, war das eigene Ergebnis und das anderer Autoren (24, 25, 14) um so erstaunlicher, als weder unterschiedliche enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Durchmesser noch eine Abnahme oder Zunahme der Hinterwanddicke registriert werden konnten. Einzig FARAH et al. (16) und GOLDBERG et al. (15) berichteten über unterschiedliche Ergebnisse bei kranken und gesunden Kindern.

Die im Wilcoxon-Test signifikant geringeren linksventrikulären Durchmesser bei den jüngeren kranken Kindern erklären sich durch das verminderte Körpergewicht. Dafür spricht auch die Abbildung 14, die die Differenz der $LVID_D$ zwischen gesunden und kranken jüngeren Kindern verdeutlicht. Ebenso wie die Hinterwanddicke ist die Weite des linksventrikulären Durchmessers eine von der Körperoberfläche abhängige Größe. Während Kinder < 10 Jahre ca. 20 % weniger wogen als die gesunden, sind es bei den älteren Kindern nur noch 14 %, was der klinischen Beobachtung einer Gewichtszunahme im weiteren Krankheitsverlauf durch fortschreitende Immobilität entspricht. Ein Ausgleich der linksventrikulären Durchmesser auf Normwerte mit Zunahme des Alters wäre somit erklärlich.

Signifikant geringere $LVID_D$ der kranken Kinder ($p < 0,001$) fanden FARAH et al. (16). Leider war die Vergleichsgruppe bei dieser Studie sehr klein. 36 muskeldystrophe Kinder wurden mit 18 Normalpersonen verglichen.

GOLDBERG et al. (15) veröffentlichten in einer Studie aus dem Jahre 1980 signifikant unterschiedliche Werte zwischen kranken und gesunden Kindern in den Parametern $LVID_D$, $LVID_S$, $LVPW_D$ und $LVPW_S$.

Da die kranken Kinder mit altersgleichen gesunden Kindern verglichen wurden und nicht mit gesunden Kindern gleichen Körpergewichts, liegt die Ursache für die geringeren linksventrikulären Durchmesser und Hinterwanddicken der kranken Kinder sicherlich in dem durchschnittlich geringeren Körpergewicht. GOLDBERG et al. (15) gaben für DMD-Kinder ein gegenüber gesunden Kindern vermindertes Körpergewicht von durchschnittlich 11 kg an sowie eine verminderte Größe von 15 cm. Signifikante Unterschiede in den Standarddimensionen zwischen beiden altersgleichen Gruppen sind damit erklärlich.

4.2.2.3 Linksventrikuläre Funktionsparameter

Werden im Folgenden die Ergebnisse anderer Autoren mit eigenen direkt verglichen, so entsprechen sich die Durchschnittsalter der Patienten weitgehend. Vergleiche mit der Arbeit von GOLDBERG et al. (15) müssen mit Vorbehalt betrachtet werden, da Angaben über das Durchschnittsalter der Patienten- und Vergleichsgruppe in dieser Studie fehlen.

4.2.2.3.1 Shortening fraction (SF)

Zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität gilt die prozentuale Durchmesserverkürzung in der Routinediagnostik als ausreichend. Voraussetzung allerdings ist ein segmental nicht wesentlich gestörtes Kontraktionsverhalten (19). Wie pathologische Befunde bei Dystrophie-Herzen zeigen, schreitet die Fibrose selten kontinuierlich vor, sondern befällt in unterschiedlicher Ausprägung verschiedene Segmente des Herzens, speziell die posterobasale linksventrikuläre Hinterwand.

Eine normale Shortening fraction spricht nicht unbedingt für ein uneingeschränkt kontraktiles Myokard, während eine geringe SF eventuell nur einen kleinen, fibrotisch umgewandelten Bezirk bei sonst guter Kontraktionsfähigkeit repräsentiert.

Von mehreren Autoren wurde die Shortening fraction bei muskeldystrophen Kindern zur Funktionsanalyse des linken Ventrikels bestimmt. Nach einer Studie von GUTGESELL et al. (28) konnte gezeigt werden, daß die prozentuale Durchmesserverkürzung unabhängig vom Alter und von der Herzfrequenz ist. Dies vereinfacht die Gegenüberstellung der zu vergleichenden Gruppen wesentlich. Leider schwanken bei diesem Parameter die Angaben bezüglich des Normwertes von 26 ± 4 % bei GUTGESELL et al. (28) und 28 % bei HUNSAKER et al. (2) sowie Normalbewertung der Kontraktilität bei einer SF von 25 % bei BIAMINO und LANGE (19) erheblich.

Dennoch scheint zur Verlaufsbeobachtung die SF ein brauchbarer Parameter zur Erkennung zunehmender Kontraktilitätsstörungen zu sein.

HUNSAKER et al. (2) untersuchten 16 muskeldystrophe Kinder. Sie unterteilten diese in "ambulatory" (Durchschnittsalter $8,7 \pm 4,1$ Jahre) und "nonambulatory patients" (Durchschnittsalter $18,4 \pm 4,1$ Jahre).

Eine verminderte Kontraktilität bei einer Abnahme der SF von 26 ± 5 der "ambulatory group" auf 21 ± 4 der "nonambulatory group" ($p < 0,01$) konnte angenommen werden.

HEYMSFIELD et al. (14) bildeten zwei Gruppen muskeldystropher Kinder und zwar abhängig von der Dauer der Erkrankung. Während die erste Gruppe ("early DMD", Alter 4 - 10 Jahre) mit $31,1$ SF keine signifikanten Unterschiede zur gleichaltrigen gesunden Gruppe mit $34 \pm 3,9$ SF zeigte, wurde die Funktionseinbuße mit $26,6 \pm 5,3$ SF im späteren Stadium ("late DMD", 9 - 17 Jahre) zu $33,8 \pm 3,8$ SF gegenüber den normalen Kindern offensichtlich ($p < 0,01$).

GOLDBERG et al. (15), der 24 muskeldystrophe Kinder nach Ablauf eines Jahres erneut untersuchte, gab im ersten Jahr für die kranken Kinder einen Wert von 33 ± 7 SF an. Die SF der gesunden Kinder blieb im folgenden Untersuchungsjahr mit 35 ± 4 konstant, während die kranken Kinder innerhalb eines Jahres auf eine SF von 31 ± 6 fielen. Sie unterschied sich somit signifikant ($p < 0,05$) von dem Wert der gesunden Kinder.

Sehr ähnliche Verhältnisse boten sich in der vorliegenden Studie. Zwar konnte keine Signifikanz zwischen gesunden und kranken Kindern festgestellt werden, jedoch zwischen jüngeren und älteren muskeldystrophischen Jungen (Gruppe I MD $31,3 \pm 3,7$, Gruppe II MD $25,3 \pm 7$; $2 \times 0,05$).

Zu einem anderen Ergebnis kamen FARAH et al. (16). Sie unterteilten die 36 Patienten in Gruppen, abhängig vom Alter und Schweregrad der Erkrankung. Zwischen diesen Gruppen konnten keine Unterschiede ermittelt werden. Dagegen fiel eine reduzierte SF der kranken Kinder von $29,5 \%$ im Vergleich zu $37,5 \%$ ($p < 0,001$) der gesunden Kinder auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wichtige Hinweise auf ein verändertes Kontraktionsverhalten durch Kontrollen der Shortening fraction im Verlauf der Erkrankung gewonnen werden können.

4.2.2.3.2 Computergesteuerte Auswertung echokardiographisch bestimmter Hinterwanddicken und peak velocities

Mehr noch als eine Störung im Kontraktionsmechanismus wurde in der Literatur die zunehmende Relaxationsschwäche bei muskeldystrophen Kindern beschrieben (12, 15, 29). Eine neue Methode zur Erfassung einer gestörten Relaxation stellten GOLDBERG et al. (15) im Jahre 1980 vor. Über einen Computer wurde die Dicke der linksventrikulären Hinterwand zu gegebenen Zeitintervallen errechnet und in Prozent der gesamten Dickenänderung eines Herzzyklus ausgedrückt. Während die systolische Wandverdickung einer linearen Funktion folgte, gliederte sich die Wandverdickung in Diastole in zwei Phasen. Nach 40 % der Diastolendauer hatten mehr als 80 % der Dickenänderung stattgefunden, während in einer langsamen Phase, die kurz nach dem QRS-Komplex endet, der Relaxationsvorgang vervollständigt wurde. GOLDBERG et al. (15) beobachteten bei muskeldystrophen Kindern eine verzögerte Relaxation, die sich in der schnellen Füllphase am deutlichsten zeigte.

Diese Methode wurde in vorliegender Studie nachvollzogen und überprüft:

Wie bei GOLDBERG et al. (15) ließ sich eine Störung des Kontraktionsvorganges bei den älteren Kindern signifikant nachweisen. Auch eine verzögerte Relaxation war anhand der Mittelwerte erkennbar, allerdings waren die Unterschiede im Gegensatz zu GOLDBERG et al. (15) nicht signifikant.

Die Tabelle 5 der prozentualen Dickenänderung während eines Herzzyklus wurde zur besseren Übersicht nochmals abgebildet.

Aufgrund der gleichbleibenden Werte der prozentualen Dickenänderung im entsprechenden Zeitintervall in Systole und Diastole bei den jüngeren wie auch älteren gesunden Kindern konnte eine Frequenz- oder Altersabhängigkeit in dieser Untersuchung ausgeschlossen werden.

Tabelle 5:

% Kontraktion bzw. Relaxation nach	GR I MD	GR I N	GR II MD	GR II N	Signifi- kanz
50 % ST	n=10 45,7+11,5	n=13 50,1+12,8	n=9 33,6+18,3	n=11 48,9+12,1	a, b
20 % DT	n=10 43,6+15,9	n=13 46,6+17,0	n=9 36,1+17,6	n=11 47,2+14,5	
40 % DT	n=10 72,0+19,0	n=13 77,1+17,0	n=9 69,9+13,8	n=11 76,7+12,9	

a = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe II MD und Gruppe II N

b = $2\alpha < 0,05$ zwischen den Mittelwerten der Gruppe I MD und Gruppe II MD

Table 5: Goldberg et al. (15)

Comparison of Percent Contraction at a Percent of Systolic and Diastolic Time

% contraction at	Control year 1 (n = 32)	Control year 2 (n = 32)	DMD year 1 (n = 24)	DMD year 2 (n = 24)	Significance
25 % S time	31,2 ± 8,1	31,7 ± 7,7	26,2 ± 12,2	27,0 ± 11,4	
50 % S time	48,3 ± 12,5	60,3 ± 7,2	53,1 ± 14,6	54,3 ± 11,7	a, b
75 % S time	76,9 ± 9,9	82,8 ± 5,3	78,0 ± 12,8	79,0 ± 10,1	a
% relaxation at					
10 % D time	31,9 ± 11,6	34,0 ± 16,5	22,3 ± 13,8	31,0 ± 19,6	c
20 % D time	68,4 ± 17,9	68,2 ± 16,9	51,4 ± 23,5	55,0 ± 23,2	b, c
40 % D time	87,7 ± 11,5	86,0 ± 10,3	80,1 ± 14,0	75,7 ± 16,1	b, c

Differences between the means for DMD patients year 1 and year 2 were not significant.

a = $p < 0,05$ between the means for controls year 1 and 2b = $p < 0,05$ between the means for controls year 2 and DMD patients year 2c = $p < 0,05$ between the means for controls year 1 and DMD patients year 1

Abbreviations: S = systolic; D = diastolic; DMD = Duchenne's muscular dystrophy

Andere Werte erzielten GOLDBERG et al. (15). Diese Ergebnisse am Beginn und am Ende eines Beobachtungsjahres zeigt die Tabelle (Table 5 von GOLDBERG et al.; 15).

Kontraktionsablauf

Nach 25 % ST war die systolische Wandverdickung der kranken Kinder geringer als die der gesunden. Nach 50 % ST wurde dieses Defizit soweit aufgeholt, daß die gesunden Kinder geringere Werte zeigten als die kranken. Nicht erklärlich und zweifelhaft sind die erheblichen Schwankungen der Parameter der gesunden Jungen nach einem Jahr. Wurden nach 50 % ST $48,3 \pm 12,5$ % der Wandverdickung erreicht, so sind es nach einem Jahr $60,3 \pm 7,2$ %. Ebenso wächst der Wert nach 75 % ST von 76,9 % am Jahresbeginn auf 82,8 % am Ende des Jahres.

Relaxationsverlauf

Auch die diastolischen Parameter weisen zweifelhafte Werte in der Tabelle auf. Nach 10 % DT wurden im ersten Jahr 31,9 % der Relaxation bei gesunden Kindern gemessen. Kranke Kinder erreichten dagegen nur 22,3 %. Ein Jahr darauf verbesserten sie ihren Wert erstaunlicherweise auf 31 %. Nach 20 % DT blieben die gesunden Kinder mit 68 % Wandverdünnung in beiden Jahren nahezu konstant. Wenn auch die kranken Kinder im ersten Jahr mit $51,4 \pm 23,5$ % (man beachte die große Standardabweichung) nach 20 % DT unter dem Wert der gesunden Kinder lagen, so verbesserten sie ihre Relaxationsfähigkeit im Jahr danach auf $55 \pm 23,2$ %. Dagegen schienen sie sich wiederum nach 40 % DT von $80,1 \pm 14$ % auf $75,7 \pm 16,1$ % zu verschlechtern.

Die in der Tabelle von GOLDBERG et al. (15) angegebenen Werte sind also schwer verständlich und sprechen gegen eine Reproduzierbarkeit der Methode im Gegensatz zu den eigenen Werten, die, obwohl nach der gleichen Methode gewonnen, sinnvoll zueinander passen.

Vergleicht man wiederum die eigenen Ergebnisse mit denen von GOLDBERG et al. (15), so fallen die geringeren Werte nach 20 % wie auch nach 40 % DT im eigenen Patientengut auf.

Dies hat folgenden Grund:

Zur Berechnung der prozentualen Dickenänderung benutzten GOLDBERG et al. (15) die endsystolischen und enddiastolischen Hinterwanddicken. Wie die eigenen Registrierungen zeigten, war der enddiastolische Wert jedoch nicht immer gleichzusetzen mit dem minimalen Wert der Hinterwanddicke, so daß nach 100% DT oft erst 80 % der Relaxation abgelaufen waren, der Rest auf den Beginn der elektrischen Systole entfiel (siehe auch Abb. 21, 23).

GOLDBERGs Orientierung an den enddiastolischen und endsystolischen Hinterwanddicken hatte zur Folge, daß

1. die gesamte Kontraktionsamplitude erniedrigt war und
2. die zunehmende Verzögerung des Kontraktionsbeginnes ihren Beobachtungen entging.

Dazu ein Beispiel:

Das präsysstolische Intervall betrug bei gesunden und kranken Kindern in der leider nicht sinnvollen Mittelwertbildung die gleiche Länge, obwohl die Systolendauer bei den muskeldystrophischen Kindern signifikant kürzer war als bei den gesunden. Der verzögerte Aufbau einer zur Kontraktion führenden ausreichenden Wandspannung wird offensichtlich in einem geschädigten Myokard in einer verlängerten Diastole deutlich. Die Diastole erstreckt sich bis in die elektrische Systole hinein. Wird der Herzzyklus, wie in Punkt 2.4.5 beschrieben, in Systo-

len- und Diastolenzeit unterteilt, so ist es möglich, daß nach 50 % ST erst 30 % Kontraktion abgelaufen sind aufgrund eines verzögerten Kontraktionsbeginnes.

GOLDBERG et al. (15) verwiesen in ihrer Studie auf verschiedene Formen der Computergraphiken, die die Hinterwanddickenänderung darstellten. Sie unterschieden sich in der Steilheit des systolischen Wanddickenanstieges und in einem verlängerten Intervall zwischen QRS-Komplex und Kontraktionsbeginn. In absoluten Zahlen findet dieses Ergebnis aber bei GOLDBERG et al. keinen Ausdruck.

Betrachtet man nach dem Gesagten die Ergebnisse von ST, DT, präsysolischem Intervall (PSJ), Hinterwandverdickung und -verdünnung, so ließe sich für den Herzzyklus bei muskeldystrophischen Kindern in den eigenen Untersuchungen zusammenfassend sagen:

Ein bezüglich der verkürzten Systolendauer verlängertes präsysolisches Intervall spricht für eine verlängerte Diastole. Diese reicht bis weit in die elektrische Systole hinein und ist für die signifikant geringere Wandverdickung nach 50 % ST verantwortlich, da sich diese in ihrem Beginn an der elektrischen Systole orientiert.

Die nachstehenden Abbildungen (21 - 25) zeigen verschiedene Herzzyklen gesunder Kinder sowie kranker Kinder mit verlängertem präsysolischem Intervall.

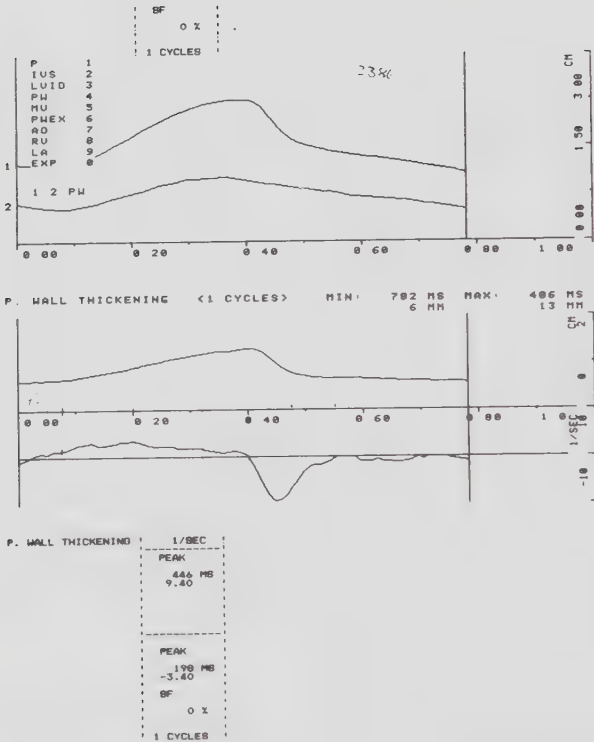


Abb. 21: Computerausdruck eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung eines gesunden Kindes

Das präsysstolische Intervall (PSJ) ist im Verhältnis zur gesamten Zykluslänge kurz. In Systole steigt die Hinterwanddicke gleichmäßig bis zum Maximum an, um schließlich steil in der früheren Diastole wieder abzufallen.

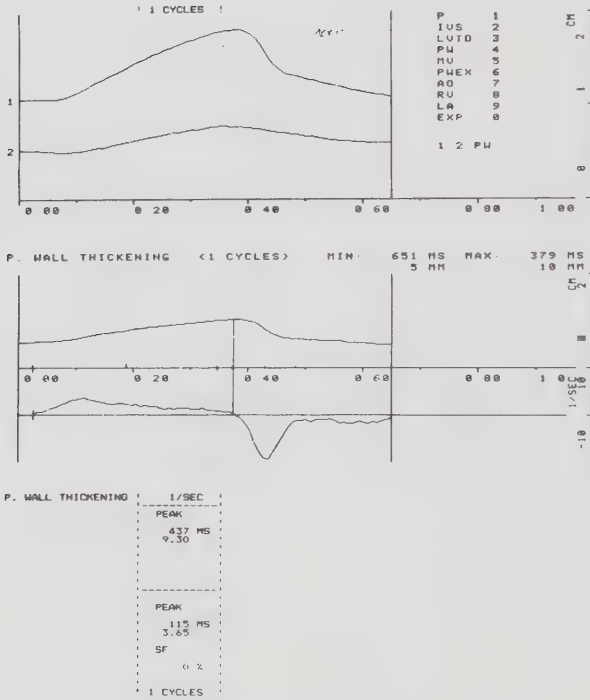


Abb. 23: Computerausdruck eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung eines gesunden Kindes
Kurzes PSJ, typische Hinterwanddickenänderungskurve

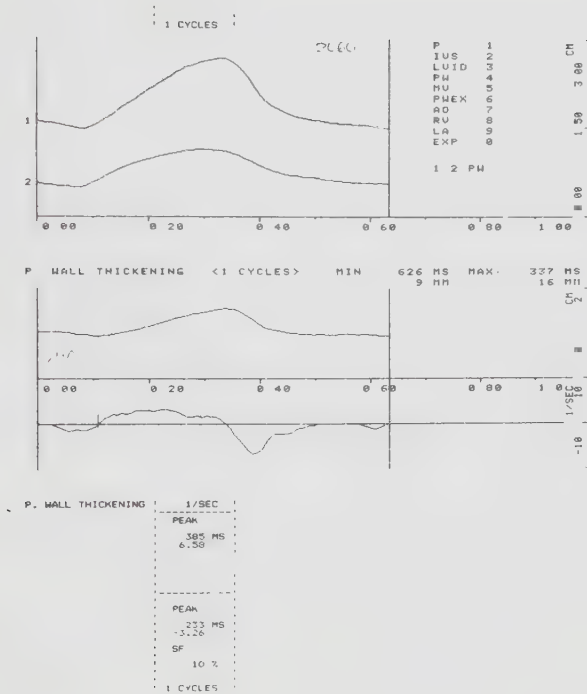


Abb. 24: Computerausdruck eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung eines muskeldystrophischen Kindes

Erst nach 110 msec vom Beginn der R-Zacke im EKG erfolgt der lineare Anstieg der Hinterwanddicke in Systole.
Unauffällig dagegen ist die Relaxation in der frühen Diastole.

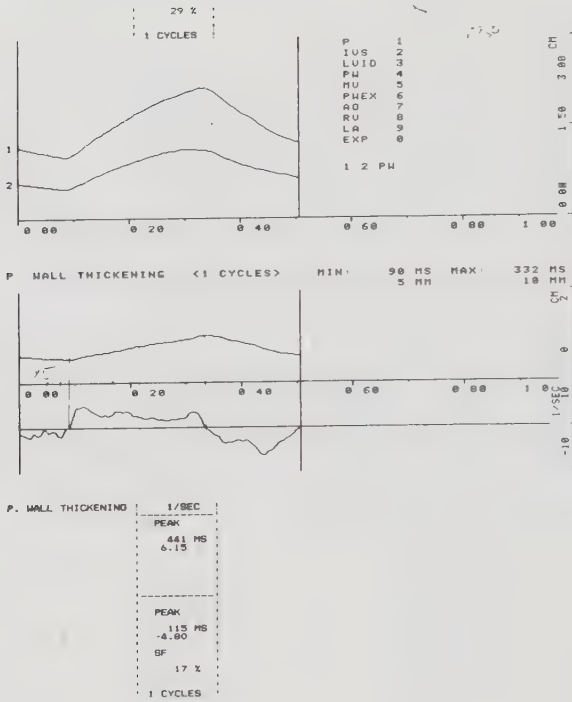


Abb. 25: Computerausdruck eines Herzzyklus aus der M-Mode-Registrierung eines muskeldystrophischen Kindes

Eindeutig ist der verspätete Kontraktionsbeginn bei insgesamt verkürzter Zykluslänge. Die minimale Hinterwanddicke wird 90 msec nach Beginn der elektrischen Systole erreicht. Die schnelle diastolische Füllphase mit steilem Hinterwanddickenabfall ist nicht mehr sichtbar.

Sinngemäß zu gleichen Ergebnissen kamen SANYAL et al. (30), die bei 17 Kindern mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne die systolischen Zeitintervalle überprüften. Einige grundsätzliche Erläuterungen dazu sollen dem besseren Verständnis dienen. Die Zeit zwischen dem Beginn der elektrischen Erregung und dem Beginn der Auswurfphase, bezeichnet als Anspannungszeit oder "Pre-ejection - Period" (PEP), setzt sich aus Umformungszeit und Druckanstiegszeit (isovolumetrische Kontraktionszeit = ICT) zusammen (33).

Muskeldystrophie Kinder zeigten eine geringere Dauer der elektromechanischen Systole und Auswurfzeit gegenüber Normalpersonen, während PEP, ICT und die PEP/LVET-Ratio erhöht waren. Sie erklärten die verlängerte ICT mit dem Verlust kontraktile Elemente des Myokards mit daraus folgendem Abfall sowohl des isometrischen Druckes als auch der Druckanstiegsgeschwindigkeit.

Zu gleichen Ergebnissen einer verlängerten Präejectionsperiode (PEP) bei DMD-Kindern kamen SECCHI et al. (31) im Jahre 1982. HUNSAKER et al. bestimmten die PEP/LVET-Ratio, einen Parameter, der während der Kindheit konstant bleibt (28).

Von $0,37 \pm 0,05$ verschlechterte sich der Wert nach 10 Jahren auf $0,47 \pm 0,07$.

GOLDBERG et al. (15) dagegen stellten keine pathologischen Werte für die PEP/LVET-Ratio fest.

Fibrotische Veränderungen könnten also Funktionseinbußen restriktiver Art induzieren.

Zu ihrer Erfassung eignet sich die Bestimmung systolischer Zeitintervalle (2, 30, 31).

Einer verlängerten PEP bei muskeldystrophischen Kindern entspricht das in vorliegender Studie verlängerte präsysstolische Intervall.

Zusammenfassung

In der Studie von GOLDBERG et al. (15) und in der eigenen wurde die digitalisierte Analyse eines Herzzyklus methodisch prinzipiell gleich vorgenommen. Die Einteilung eines Zyklus in Systole richtete sich entsprechend den allgemeinen Richtlinien (18) nach dem Beginn der R-Zacke im EKG, der Beginn der Diastole nach der maximalen Hinterwanddicke. Die Zeitintervalle wurden entsprechend dem zu erwartenden linearen Kurvenverlauf der Hinterwanddickenänderung in Systole eingeteilt in 50 % und 100 % ST, die Diastole gemäß dem biphasischen Verlauf in 20 %, 40 % und 100 % DT.

Die prozentuale Dickenänderungsbestimmung allerdings errechnete sich entgegen der Studie von GOLDBERG et al. (15) nicht aus den enddiastolischen und endsystolischen Hinterwanddicken, sondern aus den minimalen und maximalen Werten, da die minimale Wanddicke häufig nicht mit der R-Zacke zusammenfällt, sondern nach dem QRS-Komplex zu finden ist.

Diese geänderte Auswertung, die sich an der mechanischen Diastole orientiert, führte in der eigenen Untersuchung zu einheitlicheren Ergebnissen der gesunden und auch der kranken Kinder, was für die Reproduzierbarkeit dieser Methode spricht. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von GOLDBERG et al. (15), welche im Verlauf eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr starke Schwankungen aufwiesen und eine Reproduzierbarkeit in Zweifel stellen.

Die Signifikanzberechnungen bei GOLDBERG et al. (15) basieren zudem auf der statistischen Auswertung mittels T-Test und sind somit zusätzlich mit Vorbehalt zu bewerten.

Während GOLDBERG et al. (15) einen Funktionsverlust des Herzens muskeldystropher Kinder anhand einer eingeschränkten Relaxationsfähigkeit vor allem in der frühen Diastole diagnostizieren, wurden in den eigenen Untersuchungen verminderte Werte der diastolischen Parameter anhand der Mittelwertbildung erkennbar, aber ohne Signifikanznachweis.

Vielmehr müssen aufgrund der eigenen Ergebnisse Störungen im Systolenablauf angenommen werden. Diese zeigen sich in einem verzögerten Kontraktionsbeginn mit verlängertem präsys-tolischen Intervall.

Für ein gestörtes Kontraktions-Relaxations-Verhalten, welches sich überwiegend in den systolischen Parametern bemerkbar macht, sprechen auch die Beobachtungen einer verminderten Shortening fraction sowie der Veränderungen der systolischen Zeitintervalle im Verlauf der Erkrankung (2, 14, 15, 16, 30, 31).

Peak_velocities

Keine wesentlichen Informationen über die Leistungsfähigkeit des Myokards wurden aus den normalisierten Hinterwanddicken-änderungsgeschwindigkeiten gewonnen. Normale und kranke Kinder unterschieden sich darin nicht signifikant. SUTTON et al. (32), die den gleichen Parameter (normalized peak rate of diastolic posterior wall thinning) zur Aufdeckung einer Relaxations-schwäche bei Patienten mit IHSS (idiopathische hypertrophe Subaortenstenose) bestimmten, kamen beim Vergleich der Patienten mit Normalpersonen zu gleichen unbefriedigenden Ergebnissen.

4.2.2.3.3 Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit mittels Anlegen der Tangente

Von KOVICK et al. (12) wurde im Jahre 1975 die Hinterwandbewegung des linken Ventrikels untersucht. Sie bestimmten die maximale systolische und diastolische endokardiale Geschwindigkeit durch Anlegen der Tangente im steilsten Kurvenverlauf der Endokardbewegung und Messung des Neigungswinkels.

In der eigenen Studie wurden für die maximale systolische endokardiale Geschwindigkeit (SEVM) signifikant höhere Werte bei den jüngeren muskeldystrophen Kindern gemessen als bei den gesunden gleichaltrigen (Gruppe I MD $4,3 \pm 0,6$ cm/sec, Gruppe I N $3,7 \pm 0,4$ cm/sec), während die älteren kranken Kinder keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Normalpersonen aufwiesen.

Keine veränderten SEVM zwischen muskeldystrophen Kindern und Normalpersonen konnten AHMAD et al. (24) und FARAH et al. (16) feststellen. HEYMSFIELD et al. (14) beobachteten eine Reduzierung der SEVM im Spätstadium der Erkrankung, während bei PLIETH et al. (29) und KOVICK et al. (12) eindeutig niedrigere Werte bei muskeldystrophen Kindern im Vergleich zum Normalkollektiv gemessen wurden.

Die signifikant höhere SEVM der jüngeren kranken Kinder in der vorliegenden Studie könnte bedingt sein durch die gegenüber der gleichaltrigen gesunden Gruppe erhöhte Herzfrequenz. Physiologisch führt die Tachykardie zu einer Zunahme der Kontraktilität (33). Ein wenig pathologisch verändertes Herz der jüngeren Altersgruppe läßt diesen Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens zu. Dagegen könnte die normale maximale systolische Endokardgeschwindigkeit der älteren Patientengruppe trotz Tachykardie Hinweis sein auf eine beginnende Kontraktilitätsminderung. Diese offenbart sich auch in einer reduzierten Shortening fraction.

Die Studie von KOVICK et al. (12) könnte diese Theorie stützen. Sie untersuchten unter anderem den Einfluß strenger Bettlägerigkeit von mindestens 20 Tagen auf die Endokardgeschwindigkeiten. Die somit "dekonditionierten" Patienten, welche alle kardial gesund waren, reagierten auf diese provozierte Umstellung mit einer Tachykardie, induziert durch einen Abfall der Sauerstoffaufnahme als Folge eines verminderten Schlagvolumens. Die SEVM der "deconditioned patients" erreichte signifikant höhere Werte ($p < 0,01$) als die gesunde Vergleichsgruppe.

DEVM

Die diastolischen maximalen endokardialen Wandgeschwindigkeiten (DEVM) unterschieden sich in den eigenen Untersuchungen nicht signifikant von den Werten der gesunden Kinder, wenn auch anhand der Mittelwertbildung eine reduzierte DEVM bei der älteren kranken Gruppe erkennbar war.

Signifikant geringere DEVM bei muskeldystrophischen Kindern im Vergleich zum Normalkollektiv stellten die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Autoren (24, 14, 16, 29, 12) fest. Hier die Ergebnisse dieser Studie, zusammen mit den Normalwerten:

Tabelle

DEVM cm/sec Werte		DMD - Kinder	Normale Kinder	Signifikanz
eigene	Gr. I	n=10 9,9 ± 2,4	n=13 9,6 ± 2,7	
	Gr. II	n= 9 8,3 ± 3,7	n=11 11,4 ± 3,8	
AHMAD et al. (24)		n=13 11,1 ± 3,2	n=17 15,3 ± 3,1	p<0,01
KOVICK et al. (12) davon 3 mit DMD		n=22 13,0 ± 3,0	n=30 18,0 ± 3,0	p<0,001
FARAH et al. (16)		n=36 10,5 ± 1,8	n=18 14,9 ± 2,3	p<0,001
HEYMSFIELD et al. (14)		n=18 8,0 ± 2,7	n=18 12,7 ± 2,5	p<0,001

Alle Autoren bestätigen die Beobachtung einer reduzierten DEVM bei muskeldystrophischen Kindern durch hohe Signifikanzangaben, die im T-Test für unverbundene Stichproben ermittelt wurden (außer bei HEYMSFIELD et al., 14; sie benutzten den T-Test für verbundene Stichproben).

In der eigenen Untersuchung konnte nach dem Wilcoxon-Test keine Signifikanz dieses Parameters zwischen den Werten der gesunden und kranken Kinder errechnet werden.

Um den Einfluß statistischer Testmethoden auf die Aussagekraft eines Ergebnisses aufzudecken, wurde die Signifikanz des Parameters DEVM auch nach dem T-Test für unverbundene Stichproben (wie unter 2.5 und 4.2 diskutiert nicht zulässig) ermittelt.

Dabei unterschieden sich die Werte zwischen der Gruppe II MD und II N mit einer Signifikanz von $p < 0,05$.

Beim Literaturvergleich fällt auf, daß vor allem die Normalwerte bei den einzelnen Autoren stark variieren. Diese differenten Werte spiegeln die schlechte Reproduzierbarkeit der Methode wieder, da das Anlegen der Tangente an der steilsten Stelle der Endokardkurve vom subjektiven Einschätzungsvermögen abhängig ist.

Die Diskussion um den Ursprung der herabgesetzten diastolischen Wandgeschwindigkeit ist kontrovers.

AHMAD et al. (24) bezweifeln die Sensitivität der Methode zur Erfassung kardialer Veränderungen, da sie normale DEVM bei Kindern mit typischen EKG-Veränderungen fanden. Sie machten eine reduzierte Gesamtbewegung des Herzens intrathorakal für die reduzierte DEVM verantwortlich. Diese könnte hervorgerufen werden durch den Befall des Atemmuskels. Bei den sonst völlig normalen Funktionsparametern, die AHMAD et al. echokardiographisch bestimmten (EF, mvcf, normalized posterior wall velocities (34), peak lengthening rates, peak rates of change of dimension, mitral valve velocities, peak rate of outward

wall movement) schienen den Verfassern die myokardiale Funktion bei Kindern mit Duchenne'scher Muskeldystrophie gut erhalten und die morphologischen Veränderungen zu gering, als daß sie zu einer kardialen Dysfunktion führen könnten.

GOLDBERG et al. (15) hoben bei dieser Methode die Wichtigkeit einer Abgrenzung der Epi-Perikardgrenzen hervor, da sich nach ihren Erfahrungen die DEVM bei Zunahme des epi-perikardialen Spalts vergrößere.

Unterschiedliche Ansichten bestehen hinsichtlich der Abhängigkeit der DEVM vom Alter, Schweregrad und von der Dauer der Erkrankung. Wie die meisten echokardiographisch erfaßten Parameter war auch die DEVM in der eigenen Untersuchung vor allem bei den älteren kranken Kindern, und damit in den höheren Stadien der Muskeldystrophie, verändert.

HEYMSFIELD et al. (14) bestätigen dieses Ergebnis. Keine Korrelation zum Alter und zum Schweregrad der Erkrankung sehen KOVICK et al., FARAH et al. und AHMAD et al. (12, 16, 24).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die manuelle Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit zur Beurteilung der kardialen Funktion nicht mehr durchgeführt werden sollte. Dieser Meßwert ist zu ungenau, da

1. das Anlegen der Tangente methodisch subjektiv beeinflusst wird
2. er von extrakardialen Faktoren abhängig ist und
3. keine einheitlichen Normwerte existieren.

Nicht zuletzt existieren heute bessere Verfahren, wie sie in dieser Studie benutzt und beschrieben wurden.

4.3 Schlußfolgerung

Als nicht invasive Methode zur Erfassung der Kardiomyopathie bei Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne wurde die M-Mode-Echokardiographie überprüft. Dazu wurden mehrere zur Diagnostik empfohlene Parameter bestimmt und mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen.

Das Krankheitsgeschehen, ein Verlust von muskulärem Gewebe mit Ersatz durch Fibrose, speziell der posterobasalen linksventrikulären freien Wand, ließ die Größe der Standarddimensionen ($LVID_D$, $LVID_S$, $LVPW_D$, $LVPW_S$) sowie Linkes Atrium und Aorta unbeeinflusst. Dagegen wurde bei der Funktionsanalyse des linken Ventrikels ein verändertes Kontraktions- und Relaxationsverhalten sichtbar.

Als klinischer Parameter zur Einschätzung der Kontraktilität scheint die Shortening fraction geeignet. Sie zeigte mit Zunahme des Alters und der Schwere der Erkrankung geringere Werte und kann somit bei wiederholter Bestimmung in größeren zeitlichen Abständen Hinweise auf eine beginnende Kontraktionschwäche geben.

In Anlehnung an die Methode von GOLDBERG et al. (15) ermöglichte die rechnergestützte Auswertung der M-Mode-Registrierung eine kontinuierliche Analyse der gesamten Hinterwanddickenänderung während Systole und Diastole. Dabei war ein verzögerter Kontraktionsbeginn der älteren kranken Kinder das einzige spezifische Merkmal neben einer zunehmenden Verminderung der Shortening fraction. Dieser verzögerte Kontraktionsbeginn ist auf eine verlängerte mechanische Diastole, wahrscheinlich aufgrund restriktiver Veränderungen, zurückzuführen.

Im Gegensatz zu GOLDBERG et al. (15) unterschieden sich gesunde und kranke Kinder nicht signifikant in der frühdiaastolischen

Wanddickenänderung.

Auf dem Hintergrund der bisherigen Forschungsergebnisse über die Pathogenese der Muskeldystrophie könnte der verzögerte Kontraktionsbeginn bzw. die verlängerte Relaxation erklärt werden:

Biochemische Veränderungen wie eine verminderte Troponin- und Myosin-ATPasekonzentration wurden beobachtet (17). Eine Störung der Calciumaufnahme durch Troponin, welches die Bindungsstellen an den Aktinfilamenten für die Myosinfilamente durch Bindung an Calcium freigibt, würde den Beginn einer Muskelkontraktion empfindlich beeinflussen.

Weitere Untersuchungen lassen einen genetisch determinierten Defekt der Oberflächenmembran vermuten (35, 36). Eine vermehrte Durchlässigkeit für Calcium in die Zelle bewirke lokale Kontraktionen der Sarkomeren mit der Folge von Nekrosebildung. Toxische Akkumulation von Calcium im Sarkoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien würde die Energieproduktion hemmen, damit auch die notwendige Calciumausschleusung und letztlich zum Zelltod führen (17, 35). So könnte ein gestörtes Calciumgleichgewicht den pathologischen Ablauf der elektromechanischen Kopplung erklären.

Als weiterer echokardiographischer Parameter wurden die computerermittelten normalisierten Hinterwanddickenänderungsgeschwindigkeiten der kranken Kinder mit denen der gesunden verglichen. Es ergaben sich keine Unterschiede.

Methodisch problematisch und nicht zu empfehlen ist die manuelle Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit nach KOVICK et al. (12). Abgesehen von der schwierigen subjektiven Beurteilung des optimalen Punktes zum Anlegen der Tangente ist auch die Interpretation einer bei DMD-Kindern reduzierten DEVm bezüglich der Relaxationsfähigkeit nicht eindeutig.

Es stellt sich schließlich die Frage nach der klinischen Wertigkeit der Echokardiographie zur Erfassung der Kardiomyopathie bei Progressiver Muskeldystrophie.

Die echokardiographisch gewonnenen Parameter bei Kindern mit DMD geben insgesamt Hinweise auf eine kardiale Dysfunktion. Während Unterschiede zwischen kranken und gesunden Kindern im Gruppenvergleich offensichtlich sind, ergeben sich Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Herzfunktion im Einzelfall, da die pathologischen Werte nicht immer parallel gehen mit dem Alter des Patienten, dem klinischen Schweregrad und der Dauer der Erkrankung sowie den EKG-Veränderungen.

Da es sich hier um eine einmalige Untersuchung handelte, bleibt zu prüfen, ob nicht Verlaufsbeobachtungen über Jahre zusätzliche Informationen geben würden. Außerdem sollte heute zur Beurteilung der Hinterwand, vor allem bei dem Verdacht eines segmental gestörten Kontraktionsablaufes, die M-Mode-Echokardiographie mit der zweidimensionalen Technik kombiniert werden zur genaueren Beurteilung und zur Überprüfung der eindimensionalen Ergebnisse.

Einschränkung erfährt die Echokardiographie durch die schlechte Ableitbarkeit des Echos bei den kranken Kindern und dem zeitlichen und personellen Aufwand für Ableitung und Auswertung. Die Stadieneinteilung der Erkrankung kann durch die bisher echokardiographisch gewonnenen Parameter leider nicht verbessert werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Kinder mit Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigen regelmäßig fibrotische Veränderungen des Herzmuskels, im besonderen der linksventrikulären posterobasalen freien Wand. Obwohl eine kardiale Dysfunktion bislang nicht im Vordergrund der Erkrankung steht, häufen sich die Beobachtungen einer Herzinsuffizienz im Endstadium der Erkrankung mit Todesfolge.

Zur Früherfassung dieser Kardiomyopathie lieferten weder der physikalische Untersuchungsbefund, das Vektorkardiogramm, die Röntgenuntersuchung oder die Bestimmung der Serumenzymspiegel noch hämodynamische Parameter zuverlässige Kriterien. Auch das EKG, das bei ca. 90 % der betroffenen Kinder typische Merkmale in Form von hohen R-Zacken in V1/V2, tiefe enge Q-Zacken in I, II, aVL, V5 und V6 sowie eine erhöhte R/S-Ratio, Überleitungsstörungen, Schenkelblockbilder und Tachykardie aufweist, ist schwer zu deuten und nicht stadienabhängig.

Als nicht invasive Methode zur Beurteilung einer zunehmenden Funktionseinbuße des Herzens bietet sich die Echokardiographie an, da hierbei die Muskulatur selbst kontinuierlich registriert und vermessen werden kann. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien, die sich mit echokardiographischen Untersuchungen bei Kindern mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne befaßten, veröffentlicht und diskutiert. Die Befunde waren häufig widersprüchlich und wurden kontrovers gedeutet.

Es wurden deswegen 24 muskeldystrophe Kinder und eine gleichgroße gesunde Vergleichsgruppe echokardiographisch untersucht und die gängigsten Funktionsparameter bestimmt. Aussagen über ein abnormes Kontraktions-Relaxations-Verhalten sollten im Besonderen durch die rechnergestützte Auswertung der M-Mode-Registrierung in Anlehnung an die Methode von GOLDBERG et al. (15)

getroffen werden. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der normalisierten maximalen Dickenänderungsgeschwindigkeiten der linksventrikulären Hinterwand (peak velocities) sowie der Endokardgeschwindigkeit nach KOVICK et al. (12).

Ziel der Untersuchung sollte es sein, anhand echokardiographischer Befunde des gut erfaßten Patienten- und Kontrollkollektives

1. die Frage nach der Progressivität der Kardiomyopathie und die Möglichkeit einer präzisen Stadieneinteilung zu beantworten und
2. die Echokardiographie als Methodik zur Routinediagnostik dieser Erkrankung zu überprüfen.

Dabei kam man zu folgendem Ergebnis:

Die Standarddimensionen ($LVID_D$, $LVPW_D$) der kranken Kinder unterschieden sich nicht von denen der gesunden.

Dagegen scheint die Shortening fraction zur Einschätzung der Kontraktilität zur Verlaufsbeobachtung als klinischer Parameter geeignet. Sie zeigte mit Zunahme des Alters und der Schwere der Erkrankung verminderte Werte.

Eine kontinuierliche Analyse der gesamten Hinterwanddickenänderung während eines Herzzyklus wurde durch die rechnergestützte Auswertung ermöglicht.

Im Gegensatz zu GOLDBERG et al. (15) unterschieden sich kranke und gesunde Kinder nicht signifikant in der frühdiastolischen Wanddickenänderung. Dagegen konnte ein verzögerter Kontraktionsbeginn mit Zunahme des präsysstolischen Intervalls der älteren kranken Kinder festgestellt werden. Dieser verzögerte Kontraktionsbeginn wird hervorgerufen durch eine verlängerte

mechanische Diastole, welche bis weit in die elektrische Systole hineinragt und vermutlich auf restriktive Veränderungen des Herzmuskels zurückzuführen ist.

Keine Unterschiede bestanden beim Vergleich der computerermittelten peak velocities zwischen gesunden und kranken Kindern.

Die Bestimmung der Endokardgeschwindigkeit nach KOVICK et al. (12) ist methodisch problematisch und in ihrer Aussagekraft nicht eindeutig.

Die Frage nach der klinischen Wertigkeit der Echokardiographie zur Erfassung der Duchenne'schen Kardiomyopathie kann folgendermaßen beantwortet werden:

Hinweise auf eine kardiale Dysfunktion bei Kindern mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne sind aufgrund der echokardiographisch gewonnenen Parameter offensichtlich.

Leider ist die Beurteilung des Einzelfalles schwierig, doch könnte die Aussagefähigkeit in Zukunft verbessert werden durch zwischenzeitliche Wiederholungen der echokardiographischen Untersuchung, sowie durch die Kombination von M-Mode-Registrierung und 2D-Technik. Dadurch können zusätzliche Informationen gewonnen und die Ergebnisse der eindimensionalen Echokardiographie überprüft werden.

Eine Wertung der Ergebnisse sollte stets unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik erfolgen.

Ein Nachteil dieser Methode liegt in der schlechten Ableitbarkeit des Echos bei den kranken Kindern und dem zeitlichen und personellen Aufwand.

Eine bessere Stadieneinteilung ist echokardiographisch zur Zeit leider noch nicht möglich.

6 ANHANG

6.1 Abkürzungen

MD	Muskeldystrophie Typ Duchenne
N	Normalperson
HF	Herzfrequenz
AO	Aortenwurzel
LA	linkes Atrium
RV _D	rechtsventrikulärer diastolischer Innendurchmesser
IVS	interventrikuläres Septum
LVPW _D	linksventrikuläre diastolische Hinterwand
LVPW _S	linksventrikuläre systolische Hinterwand
LVID _D	linksventrikulärer diastolischer Innendurchmesser
LVID _S	linksventrikulärer systolischer Innendurchmesser
SF	Shortening fraction (circumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit)
PEP	Preejection period
% Δ PW	Prozentuale Dickenänderung der linksventrikulären Hinterwand
PSJ	präsysolisches Intervall
DT	Diastolendauer
ST	Systolendauer
SEVM	systolische maximale Endokardgeschwindigkeit
DEVM	diastolische maximale Endokardgeschwindigkeit
PEAK _S	systolische normalisierte Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwanddickenänderung
PEAK _D	diastolische normalisierte Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwanddickenänderung

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 PERLOFF, J. K., DeLEON, Jr. A.C., O'DOHERTY, D.:
The Cardiomyopathy of Progressive Muscular Dystrophy
Circulation, Vol. 33, 625 - 648 (1966)
- 2 HUNSAKER, R. H., FULKERSON, P.K., BARRY, F.J., LEWIS, R.P.,
LEIER, C.V., UNVERFERTH, D.V.:
Cardiac Function in Duchenne's Muscular Dystrophy.
Results of 10-Year Follow-up Study and Noninvasive Tests
The American Journal of Medicine, Vol. 73, p. 235 - 238,
1982
- 3 RUBIN, J.L., BUCHBERG, A.S.:
The Heart in Progressive Muscular Dystrophy
American Heart Journal 43, 161 - 168, 1952
- 4 ROSS, J.: On a case of pseudohypertrophic paralysis
Brit. Med. J. 1, p. 200 - 202, 1883
- 5 GOODWIN, J.F.:
Cardiomyopathy Related to Muscular Dystrophy and Similiar
Disorders: Heart Muscle Disease in Friedreich's Ataxia
Cardiomyology, Vol. I, N. 2, 13 - 16, 1982
- 6 BAGHIRZADE, M.F., WEISS, B.:
Myokardbeteiligung bei progressiver Muskeldystrophie
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 95. Jahrgang, Band II,
1447 - 1450, 1970
- 7 GILROY, J., CAHALAN, J.L., BERNAU, R., NEWMAN, M.:
Cardiac and Pulmonary Complications in Duchenne's
Progressive Muscular Dystrophy
Circulation, Volume 27, 484 - 492

- 8 FRANKEL, K.A., ROSSER, R.J.:
The Pathology of the Heart in Progressive Muscular
Dystrophy: Epimyocardial Fibrosis
Human Pathology, Volume 7, N. 4, 375 - 386, 1976
- 9 SANYAL, SH. K., JOHNSON, W.W., THAPAR, M.K., PITNER, S.E.:
An Ultrastructural Basis for Electrocardiographic
Alterations Associated with Duchenne's Progressive
Muscular Dystrophy
Circulation, Volume 57, No. 6, 1122 - 1129, 1978
- 10 SANYAL, SH. K., JOHNSON, W.W.:
Cardiac Conduction Abnormalities in Children with
Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy: Electrocardio-
graphic Features and Morphologic Correlates
Circulation, Vol. 66, No. 4, 853 - 863, 1982
- 11 HUNTER, STEWART:
The Heart in Muscular Dystrophy
Britisch Medical Bulletin, Vol. 36, No. 2, pp 133 - 134,
1980
- 12 KOVICK, R.B., FOGELMAN, A.M., ABBASI, A.S., PETER, J.B.,
PEARCE, M.L.:
Echocardiographic Evaluation of Posterior Left Ventricular
Wall Motion in Muscular Dystrophy
Circulation, Vol. 52, p. 447 - 454, 1975
- 13 SLUCKA, C.:
The Electrocardiogramm in Duchenne Progressive Muscular
Dystrophy
Circulation, Vol. 38, p. 933 - 940, Nov. 1968

- 14 HEYMSFIELD, S.B., McNISH, T., PARKINS, J.V., FELNER, J.M.:
Sequence of Cardiac Changes in Duchenne Muscular Dystrophy
American Heart Journal, Vol. 95, No. 3, p. 283 - 294, 1978
- 15 GOLDBERG, S.J., FELDMAN, L., REINICKE, C., STERN, L.Z.,
SAHN, D.J., ALLEN, H.D.:
Echocardiographic Determination of Contraction and Relaxation Measurements of the Left Ventricular Wall in Normal Subjects and Patients with Muscular Dystrophy
Circulation 62, Nr. 5, 1061 - 1069, 1980
- 16 FARAH, M.G., EVANS, E.B., VIGNOS, P.J.:
Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Function in Duchenne's Muscular Dystrophy
The American Journal of Medicine, Vol. 69, p. 248 - 254, 1980
- 17 MORTIER, W.:
Progressive Muskeldystrophien
aus Buch: Neurologie in Praxis und Klinik, Band II. Hrsg. H.Ch. Hopf, K. Poeck, H. Schliack, Thieme-Verlag Stuttgart
p. 134 - 162, 1981
- 18 SAHN, D.J., DeMARIA, A., KISSLO, J., WEYMAN, A.:
The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements
Circulation 58, Nr. 6, p. 1072 - 1083, 1978
- 19 BIAMINO, G., LANGE, L.:
Echokardiographie-Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik
Aktuelles Wissen, Hoechst, Reihe Kardiologie, 1983
- 20 LINTERMANS, J.P., VanDORP, W.G.:
Differential Diagnosis in Pediatric Echocardiography
Springer-Verlag, Heidelberg, p. 207, 1981

- 21 FEIGENBAUM, H.:
Echokardiographie-Beiträge zur Kardiologie
Übersetzt von G. Autenrieth, München
Beiersdorf, Schriftenreihe im perimed-Verlag, p. 69 - 100
1978
- 22 WEISENFELD, A., MESSINGER, W.J.:
Cardiac Involvement in Progressive Muscular Dystrophy
American Heart Journal 43, 170 - 187, 1952
- 23 ROELANDT, J., GIBSON, D.G.:
Recommendations for Standardization of Measurements from
M-Mode Echocardiograms
Europ. Heart J., 1, p. 375, 1980
- 24 AHMAD, M., SANDERSON, J.E., DUBOWITZ, V., HALLIDIE-SMITH, K.A.:
Echocardiographic Assessments of Left Ventricular Function in
Duchenne's Muscular Dystrophy
British Heart Journal, 40, p. 734 - 740, 1978
- 25 SCHMIDT-REDEMANN, B., BECKMANN, R., SCHAUPETER, W., SCHMIDT-
REDEMANN, W., VOGT, J.:
Kardiomyopathie bei Duchenne'scher Muskeldystrophie
Medizinische Klinik, 73, p. 1621 - 1626, 1978
- 26 BECKMANN, R., SCHMITT, B.:
Das Herz bei Muskelerkrankungen
Medizinische Klinik 71, p. 1135 - 1145, 1976
- 27 DANOWSKI, R.S., BASTIANI, R.M., McWILLIAMS, F.D., MATEER,
F.M., GREENMAN, L.:
-Muscular Dystrophy, IV. Endocrin studies
Am. J. Dis. Child. 91, p. 356, 1956
- 28 GUTGESELL, H.P., PAQUET, M., DUFF, D.F., McNAMARA, D.G.:
Evaluation of Left Ventricular Size and Function by
Echocardiography
Circulation, Vol. 56, Nr. 3, p. 457 - 462, 1977

- 29 PLIETH, M., HANEFELD, F., BEIN, G., GEHLHOFF, M., MICHEL, U.:
Früherfassung der Kardiomyopathie bei Progressiver Muskel-
dystrophie vom Typ Duchenne mit der M-Mode-Echokardiographie
aus Buch: Echokardiographie, III. Echosymposium München 1978
Georg Thieme Verlag, p. 67 - 72, 1978
- 30 SANYAL, SH.K., TIERNEY, R.C., RAO, P.S., PITNER, S.E.,
GEORGE, S.L., GIVENS, D.R.:
Systolic Time Interval Characteristics in Children with
Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy
Pediatrics, Vol. 70, Nr. 6, 958 - 964, 1982
- 31 SECCHI, M.B., WU, S.C., OBBIASSI, M., OLTRONA, L., FOLLI, G.:
Systolic Time Intervals in Duchenne's Cardiomyopathy
Arch. de malh. du coeur, Vol. 75, Nr. 11, p. 1291, 1982
- 32 SUTTON, M.G., TAJIK, A.J., GIBSON, D.G., BROWN, D.J.,
STEWART, J.B., GIULIANI, E.R.:
Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling and
Septal and Posterior Wall Dynamics in Idiopathic Hypertrophic
Subaortic Stenosis
Circulation, Vol. 57, Nr. 3, p. 512 - 520, 1978
- 33 RUTISHAUSER, W., KRAYENBÜHL, H.P., WIRZ, P.:
Das Herz
aus Buch: Klinische Pathophysiologie, Hrsg. W. Siegenthaler
Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 522 - 587, 1976
- 34 QUINONES, M.A., GAASCH, W.H., ALEXANDER, J.K.:
Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function
With Special Reference to Normalized Velocities
Circulation 50, p. 42 - 51, 1974
- 35 ROWLAND, L.P.:
Pathogenesis of Muscular Dystrophies
Arch. Neurol., Vol. 33, p. 315 - 320, 1976

- 36 TAKAGI, A., SCHOTLAND, D.L., ROWLAND, L.P.:
Sarcoplasmatic Reticulum in Duchenne Muscular Dystrophy
Arch. Neurol., Vol. 28, p. 380 - 384, 1973

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich denen, die mich bei den Vorbereitungen zur Abfassung dieser Promotionsarbeit in vieler Hinsicht unterstützt haben, herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Dr. Lothar Lange, Priv.-Doz. der Kinderklinik im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, der mich durch zahlreiche Diskussionen und Anregungen in meiner Arbeit beflügelte und "väterlich" begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. Folker Hanefeld, Leiter der Neurologischen Abteilung der Kinderklinik im Klinikum Charlottenburg FUB, sei gedankt für die Beratung bei der neurologischen Beurteilung seiner Duchenne-Patienten. Er überließ mir freundlicherweise seine Patienten zur Untersuchung und deren Krankengeschichten zur Einsicht.

Herr Prof. Dr. G. Biamino, Stellvertretender Leiter der Abteilung für Kardiologie und Pulmonologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz FUB, leistete kooperative Hilfe bei der Erstellung der rechnergestützten M-Mode-Auswertungen.

Herr Prof. Dr. G. Fuchs, Institut für Medizinische Statistik und Informatik FUB, stand mir für den statistischen Teil der Arbeit beratend zur Seite.

Frau E. Schäfer, Kinderklinik im Klinikum Charlottenburg FUB, stellte die Bilddokumente her.

Ein Dank gilt aber auch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich in der Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit ihre elterliche Fürsorge besonders spüren ließen.

LEBENS LAUF

13. 9. 1956 geboren in Berlin (Wilmersdorf) als Tochter des Lehrers Theodor Woelki und seiner Ehefrau Edith, geb. Seidler, als fünftes von acht Kindern
- 1963 - 1967 Grundschule
- 1967 - 1975 Besuch des katholischen Liebfrauen-Gymnasiums in Berlin (Charlottenburg) und Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
- SS 1976 - SS 1977 Studium in Biologie und Sport an der Freien Universität Berlin
- SS 1977 Erlangung eines Studienplatzes in Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und Anerkennung eines Semesters aufgrund des Biologiestudiums
25. 8. 1978 Ärztliche Vorprüfung
- 15.10.78 - 15.4.79 Auslandsfamulatur in einem Missionskrankenhaus im Nordosten Brasiliens sowie in einem Lehrkrankenhaus in Sao Paulo
- SS 1979 Famulatur auf der Inneren Abteilung des Evangelischen Waldkrankenhauses Spandau in Berlin
- SS 1980 Famulatur in der Kinderarztpraxis Dr. Michael Plieths in Berlin (Moabit)
- WS 79/80 - WS 81/82 Studentischer Tutor im Medizinisch-mikrobiologischen Institut im Klinikum Steglitz der FUB
20. März 1980 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
19. März 1982 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- April 1982-März 1983 Praktisches Jahr: Innere Medizin - Kreuzspital Chur/ Graubünden; Gynäkologie - Kantonsspital Winterthur/ Zürich; Chirurgie - Kantonsspital Winterthur/Zürich, Kantonales Spital Grabs/St. Gallen
27. 5. 1983 Approbation als Arzt

